

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Universitätsklinikums Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin
Direktor Prof. Dr. med. W. Lichtenegger



DISSERTATION

Thema: Validität der sonographischen Lungenbiometrie in der pränatalen Diagnose der Lungenhypoplasie

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Humboldt-Universität zu Berlin

von
Frau Kathrina Huber
geb. am 14. 07. 1971 in Passau

Dekan: Prof. Dr. med. M.Dietel

Gutachter: 1. Prof. Dr. R. Bollmann
2. Prof. Dr. R. Wauer
3. PD Dr. Faber

eingereicht: März 1998

Datum der Promotion: 24.12.1998

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Ätiologie einer Lungenhypoplasie	3
3	Patienten und Methode	6
3.1	Patienten	6
3.2	Methoden	8
4	Ergebnisse	11
4.1	Messungen in der Zwerchfellebene	11
4.1.1	anterior-posteriorer Durchmesser	11
4.1.2	seitlicher Durchmesser	13
4.2	Messungen in der Vierkammerblickebene	15
4.2.1	anterior-posteriorer Durchmesser	15
4.2.2	seitlicher Durchmesser	17
4.3	Messungen in der Claviculaebene	19
4.3.1	anterior-posteriorer Durchmesser	19
4.3.2	seitlicher Durchmesser	21
4.4	Lungenlänge	23
4.5	Auswertung der einzelnen Krankheitsbilder in der Vierkammerblickebene	26
4.5.1	Vorzeitiger Blasensprung (< 25. SSW)	27
4.5.2	Hydrothorax	31
4.5.3	Nierenfehlbildungen	36
5	Diskussion	41
6	Zusammenfassung	52
7	Anhang	54
7.1	Literaturverzeichnis	54

Abkürzungsverzeichnis

ant.-post.	anterior-posterior
AV-Klappen	Artrioventrikularklappe
BS	Blasensprung
CCAM	congenitale, cystische, adenomatoide Malformation
CLA	Clavicula
LH	Lungenhypoplasie
L/KG-Index	Lungen-Körpergewichtsindex
L/S-Ratio	Lecithin/ Sphingomyelin-Ratio
NIHF	nicht immunologischer Hydrops fetalis
RAC	Radial-Alveolar-Count
SD	Standardabweichung
seitl.	seitlich
SSW	Schwangerschaftswoche
VKB	Vierkammerblick
ZWF	Zwerchfell
-2 SD	unterhalb doppelter Standardabweichung

Zusammenfassung

Validität der sonographischen Lungenbiometrie in der pränatalen Diagnose der Lungenhypoplasie

Bei ca. 10 bis 20 % aller Totgeburten wird autopsisch eine Lungenhypoplasie diagnostiziert. Nierenfehlbildungen, vorzeitiger Blasensprung, Hydrops fetalis und Skelettfehlbildungen sind häufige Ursachen eines Minderwuchses der Lunge, der immer mit einer schlechten Prognose einhergeht. Bis heute gibt es jedoch kein zuverlässiges Verfahren zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie, die das geburtshilfliche Management erheblich erleichtern könnte. Bei Totgeburten wird eine Lungenhypoplasie pathologisch-anatomisch durch einen verminderten Lungen / Körpergewichts-Index (L/KG- Index) und einen verringerten Radial Alveolar Count (RAC) belegt.

Ziel dieser Studie war es, ein sonographisches Verfahren zu validieren, mit dem man eine fetale Lungenhypoplasie schon während der Schwangerschaft diagnostizieren könnte.

Die Untersuchung basierte auf gestationsaltersabhängigen Referenzwerten für verschiedene Biometrieparameter, die das fetale Lungenwachstum gut erfassen. Die aufgestellten Normkurven wurden hinsichtlich ihres prädiktiven Werts zur Vorhersage einer Lungenhypoplasie geprüft. Dazu wurden Messungen bei 39 Feten mit einem hohem Risiko zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie zwischen der 17. und 30. SSW vorgenommen. Zur Auswertung gelangten nur die 29 Fälle, bei denen der Verdacht einer Lungenhypoplasie pathologisch-anatomisch belegt oder widerlegt wurde. Die Patienten wurden vier verschiedenen Krankheitsbildern zugeordnet: Vorzeitiger Blasensprung, Hydrothorax, Nierenfehlbildungen und Skelettfehlbildungen. Es wurden jeweils der anterior-posteriore und der seitliche Durchmesser in Höhe des Zwerchfells, des Vierkammerblicks und der Clavicula sowie die Lungenlänge gemessen.

Untersuchungen in der Vierkammerblickebene hatten mit einer Sensitivität von 61 % und einer Spezifität von 75 % die höchsten prädiktiven Werte zur Vorhersage einer fetalen Lungenhypoplasie. Die Untersuchung in der VKB-Ebene hat den Vorteil, daß die Einstellung dieser Ebene bei Routineultraschalluntersuchungen während der Schwangerschaft durchgeführt wird und so in der Praxis am ehesten zur Anwendung kommt. Im Vergleich zur Literatur ist unser Verfahren auch in der Vierkammerblickebene zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie relativ unzuverlässig.

Messungen in der Clavicula- und der Zwerchfellebene und Messungen der Lungenlänge waren in dieser Untersuchung zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie ungeeignet. Mit Sensitivitäten zwischen 13 % und 47 % stellten sie keine Hilfestellung zur Vorhersage eines Minderwuchses der fetalen Lunge dar.

Die Aufschlüsselung der Feten in einzelne Krankheitsbilder erbrachte weitere Informationen. Dabei wurden nur die Messungen in der VKB-Ebene ausgewertet. Bei den Feten mit vorzeitigem Blasensprung, Hydrothorax und Skelettfehlbildungen lagen die Sensitivitäten zwischen 60 % und 100 % und waren mit den Ergebnissen aus der Literatur vergleichbar. Bei den Feten mit Nierenfehlbildungen waren die Ergebnisse mit Sensitivitäten von 27 % enttäuschend. Bei der Auswertung wurde deutlich, daß es von großer Bedeutung ist, sowohl den anterior-posterioren als auch den seitlichen Durchmesser zu messen, da nur so zuverlässig die Ausdehnung der Lunge zu erfassen ist.

Insgesamt kann das biometrische Verfahren als einfache, gut reproduzierbare, nicht invasive und schnell durchzuführende Möglichkeit zur Untersuchung der fetalen Lunge bezeichnet werden. Es kann wichtige Hinweise geben, eine Lungenhypoplasie schon pränatal zu diagnostizieren. Eine sichere Einschätzung ist jedoch nicht möglich. Neben der Lungenbiometrie könnten evtl. auch Messungen der fetalen Atembewegungen, Messungen der Fruchtwassermenge und dopplersonographische Darstellung der Lungengefäße zur Diagnose beitragen. Letztendlich bleibt eine Lungenhypoplasie eine pathologisch-anatomische Diagnose, die nur durch Autopsie gesichert werden kann. Inwiefern hier neue Aspekte in die Diagnosestellung einbezogen werden können, bleibt zukünftigen Untersuchungen vorbehalten.

Schlagwörter: fetales Lungenwachstum, sonographische Lungenbiometrie, Lungenhypoplasie, pränatale Diagnose

Abstract

Evaluation of sonographic lung biometry as a method to diagnose lung hypoplasia prenatally

In 10 to 20 % of all stillbirths lung hypoplasia can be diagnosed by autopsy.

Causes for the underdevelopment of the lung, which indicates poor prognosis, are urinary tract anomalies, preterm rupture of membranes, hydrops fetalis and skeletal dysplasia. Up to now there is no reliable method to diagnose lung hypoplasia prenatally. In stillbirths lung hypoplasia is proven by autopsy by a decreased lung/body weight index and a low radial alveolar count (RAC).

Aim of this study was to evaluate a sonographic method to diagnose lung hypoplasia during pregnancy. The examination was based on normograms for different biometrical parameters, which describe the fetal lung growth between the 15th and the 30th week gestation. The predictive value of the reference curves was determined. 39 fetuses at high risk for developing lung hypoplasia were examined sonographically between the 17th and 30th week gestation. Only the measurements of 29 fetuses, whose diagnosis was proven or disproven by autopsy, were evaluated. The patients were splitted into four groups: preterm rupture of membranes, hydrothorax, urinary tract anomalies and skeletal dysplasia. In each fetus seven different parameters were measured: the anterior-posterior and the transverse diameter at the level of the diaphragm, the four chamber view and the clavícula and additionally the lung length.

The best results were found at the level of the four chamber view (sensitivity 61 % and specificity 75 %). An advantage of measurements at the level of the four chamber view is that this examination is performed in normal routine Ultrasound tests during pregnancy. So measurements in this plane could become most important in clinical life.

In comparison to other published studies even at the level of the four chamber view our method was not reliable to predict fetal lung hypoplasia. Measurements at the level of the clavícula and of the diaphragm and measurements of the lung length were not useful to diagnose lung hypoplasia before birth. Sensitivities between 13 and 47 % were found.

Splitting the fetuses into different etiological groups gave additional information.

Only the measurements at the level of the four chamber view were evaluated. In the groups preterm rupture of membranes, hydrothorax and skeletal dysplasia sensitivities between 60 and 100 % were found. These results can be compared with published results. In the group urinary tract anomalies the result was disappointing (sensitivity 27 %). During the evaluation it could be seen easily that it was very important to measure the anterior-posterior as well as the transverse diameter. Only this technique gives the possibility to measure the whole extension of the lung.

Summarizing: The biometrical method is a simple, easily reproducible, not invasive and quick possibility to examine the fetal lung. It can help to predict fetal lung hypoplasia. However a reliable diagnosis could not be made. In addition to lung biometry measurements of the fetal breathing excursions, measurements of the amount of amniotic fluid and examination of the pulmonary circulation may be useful for a prenatal diagnosis.

Up to now lung hypoplasia only can be proved by autopsy. It has to be examined in future studies, if any new aspects can help to find a prenatal diagnosis.

Key words: fetal lung growth, sonographic lung biometry, lung hypoplasia, prenatal diagnosis

1 Einleitung

Erkrankungen der Lunge belasten die perinatale Mortalität und Morbidität erheblich. So ist z.B. das Atemnotsyndrom die häufigste Ursache für einen perinatalen Tod (v. Harnack u. Mitarb., 1994). Weitere pulmonal bedingte Ursachen für perinatale Sterbefälle sind Fehlbildungen der Lunge sowie eine Lungenhypoplasie, die bei 10 bis 20 % der autopsisch untersuchten Kinder gefunden werden kann (46, 80) und meist mit einer infausten Prognose einhergeht (11, 16, 47, 54, 60, 64, 72).

Im Gegensatz zu der Vielzahl von diagnostischen Möglichkeiten bei der postnatalen Untersuchung der Lunge wie Auskultation, Perkussion, Röntgenaufnahmen des Thorax, Spirometrie, Bronchoskopie, etc. existieren pränatal nur der Ultraschall zur Fehlbildungsdiagnostik (3, 4, 34, 45, 73) und zur biometrischen Vermessung der Lunge (19, 26, 32, 39, 55, 63) sowie die Lungenreifebestimmung aus dem Fruchtwasser (Gluck u. Mitarb., 1973). In den letzten Jahren wurden zunehmend physiologische Untersuchungen der Lungenentwicklung veröffentlicht, welche von Chaoui u. Mitarb. (1997) in einer Übersichtsarbeit zusammengefaßt wurden.

Trotz der enormen Bedeutung einer Lungenhypoplasie, die als Minderwuchs der fetalen Lunge bei regelrechter Organanlage definiert ist, ist sie bis heute eine pathologisch-anatomische Diagnose, gekennzeichnet durch einen verringerten Lungen-Körpergewichtsindex (L/KG-Index) als Maß für das Lungengewicht und einen verringerten Radial-Alveolar-Count-Wert (RAC-Wert) als Maß für die Alveolendichte (6, 70, 74).

Zu unterscheiden sind eine primäre bzw. idiopathische und eine sekundäre Form der Lungenhypoplasie. Verschiedene Krankheitsbilder wie z.B. Nierenfehlbildungen, Zwerchfellhernie, vorzeitiger Blasensprung, Pleuraerguß und Skelettfehlbildungen (2, 27, 46, 54, 62, 66, 74, 83) sind mit der sekundären Form assoziiert.

Seit einigen Jahren stellt die sonographische Beurteilung der fetalen Lunge zur Prognoseabschätzung bei Feten mit der Gefahr zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie, v.a. bei Feten mit Nierenfehlbildungen und bei Vorliegen eines vorzeitigen Blasensprungs, einen Gegenstand des wissenschaftlichen Interesses dar. So haben verschiedene Arbeitsgruppen Normkurven zur sonographischen bzw. biometrischen Untersuchung des fetalen Lungenwachstums erstellt. Mit Hilfe dieser Normkurven versuchte man, eine Lungenhypoplasie schon pränatal zu diagnostizieren (20, 22, 44, 56, 58, 68, 78). Da die Studien in ihrer Methodik erheblich variieren, kann man bis heute die Diagnose einer fetalen Lungenhypoplasie noch nicht zuverlässig stellen (Sherer u. Mitarb., 1993).

Deshalb wurden auch von unserer Arbeitsgruppe Normkurven für das fetale Lungenwachstum erstellt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Validierung dieser Normkurven hinsichtlich ihres prädiktiven Werts zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie. Dazu wurde ein Kollektiv von Feten mit einem hohen Risiko einer Lungenhypoplasie sonographisch untersucht. Zur Auswertung gelangten letztlich nur die Feten, bei denen eine pathologisch-anatomische Untersuchung durchgeführt wurde. Bei diesen Feten wurde die pathologisch-anatomische mit der sonographischen Diagnose verglichen. Damit konnte eine exakte Berechnung von Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test zur Validierung der Meßmethode erfolgen.

2 Ätiologie einer Lungenhypoplasie

Eine Lungenhypoplasie als Minderwuchs der Lunge bei regelrechter Organanlage ist gekennzeichnet durch ein verringertes Lungengewicht bzw. -volumen, durch einen niedrigen

L/KG-Index, durch eine verminderte DNA-Konzentration im Zellkern des Lungengewebes und durch eine kleine Oberfläche bzw. Anzahl der Alveolen (23, 70).

Das Lungenwachstum wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst:

- **intrathorakaler Raum:**
Eine Lungenhypoplasie ist nach heutigem Verständnis meist Folge von fehlendem intrathorakalen Raum (May u. Mitarb., 1993). Den Beweis dafür, daß angemessene Platzverhältnisse im Thorax für ein adäquates Lungenwachstum erforderlich sind, lieferten Studien, in denen nachgewiesen wurde, daß sich beim Vorliegen einer Zwerchfellhernie eine Lungenhypoplasie entwickeln kann (2, 23). Durch einen Zwerchfellddefekt tretende Abdominalorgane komprimieren das Lungengewebe und hindern es an seiner Ausdehnung (21, 71).
Weitere Gründe für eingeschränkten intrathorakalen Raum sind: Hydrothoraces, Aszites mit konsekutiven Zwerchfellhochstand, intrapulmonale Raumforderungen und Skelettfehlbildungen, die zu einer Verkleinerung des Brustkorbs führen (Thurlbeck u. Mitarb., 1988).
Fehlbildungen des Thorax findet man bei Skelettdysplasien (z.B. asphyxierende Thoraxdystrophie, Achondroplasie, Achondrogenesis, Kurzrippe-Polysyndakylie-Syndrom, Spaltbildungen im Thoraxbereich) und bei Osteogenesis imperfecta (May u. Mitarb., 1993).
Ein Hydrothorax tritt zum einen in isolierter Form, meist als Chylothorax, zum anderen als sekundärer Hydrothorax in Folge eines Hydrops fetalis auf. In mehreren Studien wurde gezeigt, daß eine ausgeprägte intrathorakale Flüssigkeitsansammlung vor der alveolären Phase der Lungenentwicklung einen Minderwuchs der fetalen Lunge verursachen kann (14, 17, 59).
Intrapulmonale Raumforderungen sind entweder durch solide (adenomatoide Lungendysplasie Typ III (CCAM III), Lungensequestration, Lungenteratom, Rhabdomyom) oder durch zystische (CCAM I, II, solitäre Lungenzyste) Fehlbildungen bedingt (May u. Mitarb., 1993). Durch Verdrängung des funktionellen Lungengewebes kann eine Lungenhypoplasie entstehen (8, 14, 25, 34, 43, 57, 61, 66, 73).

- **intrapulmonale Flüssigkeit**
Die Menge der intrapulmonalen Flüssigkeit wird einerseits durch die Sekretion des Bronchialepithels, andererseits durch das Vorhandensein von ausreichendem Fruchtwasser bestimmt. Schon vor über 30 Jahren zeigten Blanc bzw. Bain und Mitarbeiter, daß sich beim Vorliegen eines Oligo- bzw. Anhydramnions durch Thoraxkompression eine fetale Lungenhypoplasie entwickeln kann (1962, 1964). In darauffolgenden Tierversuchen wurden die gleichen Zusammenhänge bewiesen (35, 36, 49, 50, 51, 53). Ursachen eines Oligo- bzw. Anhydramnions sind zum einen fehlende oder mangelnde Urinproduktion durch Fehlbildungen im Urogenitaltrakt (zystische Nierendegeneration, Nierenagenesie, Harnwegsobstruktionen) (62, 75), zum anderen ein vorzeitiger Blasensprung (Nimrod u. Mitarb., 1984). Es gibt auch Theorien, die eine fehlende Sekretion des epithelialen Gewebes für das Entstehen einer Lungenhypoplasie verantwortlich machen. Nach trachealer Drainage wurde im Tierversuch ein Minderwuchs der Lunge gefunden (Thurlbeck u. Mitarb., 1988). Nimmt dagegen nach Verschuß der Trachea die intrapulmonale Flüssigkeit zu, kommt es zur Hyperplasie. Nach Ligation der Trachea bei Tieren fanden sich trotz Induktion einer Zwerchfellhernie oder nach Nephrektomie vergrößerte Lungen (24, 82). Inwieweit der intratracheale Druck das Wachstum der Lunge beeinflußt, ist heute noch unklar. Hoher Druck geht mit viel, niedriger Druck mit wenig Lungenflüssigkeit einher (di Fiore u. Mitarb., 1994).
- **fetale Atembewegungen**
Wigglesworth und Mitarbeiter bewiesen experimentell, daß fetale Atembewegungen für normales Lungenwachstum notwendig sind (1979). Im Tierversuch kam es nach der Durchtrennung des Nervus phrenicus, d.h. nach der Denervierung des Diaphragmas, zur Lungenhypoplasie mit einer Reduktion der Luftwege bei ausreichendem Fruchtwasser. Auch in späteren Arbeiten wurde ein Zusammenhang zwischen abnehmenden fetalen Atemexkursionen und der Entwicklung einer Lungenhypoplasie beschrieben. (13, 64). Die Hemmung der fetalen Atembewegungen bedeutet den Wegfall bzw. eine Verminderung der normalerweise auf die Lunge einwirkenden Dehnungskräfte mit ihrer wachstumsfördernden Wirkung (Vogel u. Mitarb., 1990). Die Atembewegungen beeinflussen auch den Flüssigkeitsaustausch über die Trachea und die Sekretion von intrapulmonaler Flüssigkeit, die für eine regelrechte Organentwicklung notwendig ist (di Fiore u. Mitarb., 1994).

Insgesamt gesehen gibt es eine Reihe von Krankheitsbildern, die mit einer Lungenhypoplasie assoziiert sein können:

-
- | | |
|--------------------------------|--|
| 1.intrathorakale Raumforderung | <ul style="list-style-type: none">– Zwerchfellhernie– Pleuraerguß– CCAM– bronchopulmonale Sequestration |
|--------------------------------|--|
-
- | | |
|-------------------|--|
| 2.Oligohydramnion | <ul style="list-style-type: none">– Nierenagenesie– multizystische Nierendysplasie– aut.-rez. polyzystische Nierenfehlbildung– vorzeitiger Blasensprung |
|-------------------|--|
-
- | | |
|---------------------------------|--|
| 3.intraabdominale Raumforderung | <ul style="list-style-type: none">– Aszites (Zwerchfellhochstand)– renale Raumforderung (Zwerchfellhochstand) |
|---------------------------------|--|
-
- | | |
|-------------------------------|---|
| 4.Deformitäten der Thoraxwand | <ul style="list-style-type: none">– Osteogenesis imperfecta– Skelettdysplasien |
|-------------------------------|---|
-
- | | |
|-------------------|--|
| 5.andere Ursachen | <ul style="list-style-type: none">– Trisomie 13, 18, 21– Anomalitäten des ZNS |
|-------------------|--|
-
- | | |
|-------------------------------|--|
| 6.idiopathisch (ungefähr 15%) | |
|-------------------------------|--|
-

(May u. Mitarb., 1993)

3 Patienten und Methode

3.1 Patienten

Grundlage unserer Messungen waren durch sonographische Untersuchung von 313 Feten zwischen der 15. und 30. SSW aufgestellte Normkurven für verschiedene Biometrieparameter der fetalen Lunge (Heling u. Mitarb., 1997).

Um die Validität der Methode zu bestimmen, haben wir Messungen der Lungenbiometrie bei 39 Feten, die ein hohes Risiko für eine Lungenhypoplasie zeigten, zwischen der 17. und 30. SSW durchgeführt. Bei 29 dieser 39 Feten wurde eine pathologisch-anatomische Diagnose gestellt. Nur Messungen dieser Patientengruppe wurden in die Auswertung mitaufgenommen.

Die Zustimmung der schwangeren Patienten zur Auswertung der Meßwerte lag ausnahmslos vor.

In Abb. 1 wird die Verteilung der Messungen in Abhängigkeit vom Gestationsalter dargestellt:

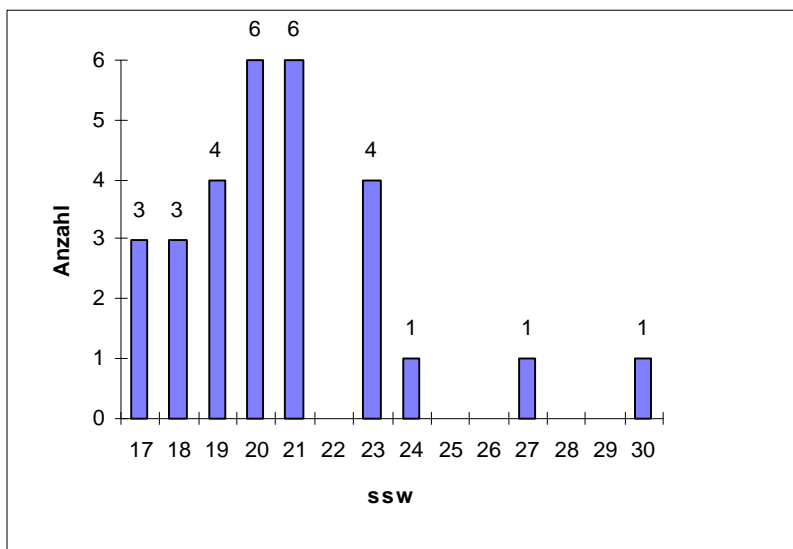


Abb. 1: Verteilung der Messungen

In der nachfolgenden Tabelle werden die autoptischen Befunde der Patienten zusammengefaßt:

Diagnose	Fallzahl
Vorzeitiger Blasensprung (< 24. SSW)	9
Hydrothorax	6
Nierenfehlbildungen	13
Skelettfehlbildungen	1

Vorzeitiger Blasensprung (< 24. SSW)

Bei diesem Krankheitsbild wurden neun Messungen von verschiedenen Feten mit vorzeitigem Blasensprung (< 24. SSW) zwischen der 17. und 23. SSW vorgenommen. Bei zwei Feten wurden weitere Fehlbildungen (partielle Trisomie und Pallister-Hall-Syndrom) autoptisch diagnostiziert. Alle Schwangerschaften wurden vorzeitig beendet..

Hydrothorax

Es wurden sechs Untersuchungen zwischen der 17. und 23. SSW durchgeführt. Bei allen Feten trat der Hydrothorax als Folge eines nicht immunologischen Hydrops fetalis (NIHF) auf. Bei drei Feten waren chromosomale Anomalien bekannt. Alle Schwangerschaften endeten mit einem Abort.

Nierenfehlbildungen

Beim Krankheitsbild Nierenfehlbildungen wurden Messungen von 13 verschiedenen Feten zwischen der 17. und 30. SSW ausgewertet. Bei zwölf Feten wurde ein Potter-Syndrom diagnostiziert, bei einem Fall ein "Prune-belly-Syndrom". Zwölf Schwangerschaften wurden vorzeitig beendet, ein Kind wurde lebend geboren, verstarb aber acht Stunden nach der Geburt.

Zusätzlich wurde ein Fetus mit einer Skelettfehlbildung in der 23. SSW sonographisch untersucht. Autoptisch wurde neben einer Lungenhypoplasie eine Laparoschisis (Syndrom der kurzen Nabelschnur) diagnostiziert.

3.2 Methoden

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich vom 1. Oktober 1993 bis zum 31. März 1996.

Für die Messungen wurden die Geräte Ultramark 9 HDI und HDI 3000 der Firma Advanced Technology Laboratories (ATL) mit einem 4 bzw. 7 MHz-Schallkopf verwendet. Alle Untersuchungen wurden vom gleichen Arzt durchgeführt. Die Erfassung der Parameter erfolgte Online während der Untersuchung.

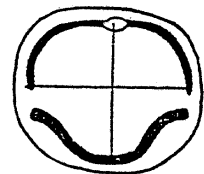
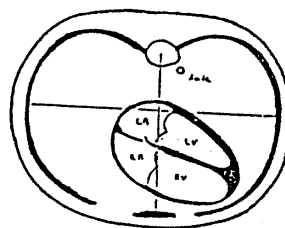
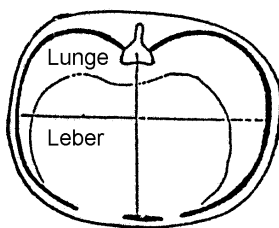
Analog zu den Erhebungen bei der Erstellung der Normkurven wurden in der vorliegenden Arbeit Messungen in der Horizontal- und Frontalebene durchgeführt. Bei allen Parametern verliefen die Meßstrecken parallel bzw. senkrecht zu diesen Ebenen. Wegen einer ungünstigen intrauterinen Lage der Feten konnten nicht in jedem Fall alle Parameter gemessen werden.

Horizontalebene

Der anterior-posteriore Durchmesser wurde definiert als Strecke zwischen Innenseite des Sternums und der Wirbelkörper, der seitliche Durchmesser als längste Strecke zwischen den Innenseiten einer Rippe. Anterior-posteriorer und seitlicher Durchmesser standen im rechten Winkel zueinander.

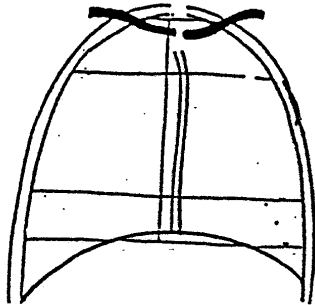
Die Messungen wurden in folgenden Schnittebenen als Parallelverschiebung vorgenommen:

- in der Zwerchfellebene (ZWF-Ebene)
- in der Vierkammerblickebene (VKB-Ebene)
- in der Claviculaebene (CLA-Ebene)



Frontalebene

Die Messungen der Lungenlänge in der Frontalebene erfolgten zwischen der Clavicula- und der Zwerchfellebene. Dabei mußte die Aorta gerade noch darstellbar sein.



Zur Auswertung gelangten sieben Meßwerte (6 Messungen in der Horizontalebene, 1 Messung in der Frontalebene).

Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Kalkulationsprogramms Excel 5.0 für Windows durchgeführt. Die erhobenen Messungen wurden in die oben erwähnten Normkurven eingetragen.

Die Validität der Meßmethode wurde mit Hilfe der Vierfeldertafel überprüft. Dabei wurde die sonographische Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt, wenn die Meßwerte unterhalb der doppelten Standardabweichung (-2 SD) lagen. Die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie wurde durch einen Lungen-Körpergewichtsindex belegt, der unter dem gestationsaltersabhängigen Normbereich lag (Vogel u. Mitarb., 1990).

Zur Beurteilung der Validität mit Hilfe der Vierfeldertafel wurden nur Messungen verwendet, bei denen sowohl sonographische als auch pathologisch-anatomische Untersuchungen vorlagen.

Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>Test positiv</i>	<i>Test negativ</i>
	<i>(Werte unterhalb doppelter Standardabweichung)</i>	<i>(Werte oberhalb doppelter Standardabweichung)</i>
Lungenhypoplasie path.-anat. bzw. klin. belegt	A	B (falsch negativ)
Lungenhypoplasie path.-anat. bzw. klin. widerlegt	C (falsch positiv)	D

Es gilt:

- Sensitivität: $A / (A+B)$
- Spezifität: $D / (C+D)$
- Vorhersagewert für einen positiven Tests: $A / (A+C)$
- Vorhersagewert für einen negativen Tests: $D / (B+D)$

Die Sensitivität gab an, wieviel Prozent der Fälle mit nachgewiesener Lungenhypoplasie auch mit Hilfe unseres Verfahrens als Lungenhypoplasie diagnostiziert wurden. Die Spezifität drückte aus, wieviel Prozent der Fälle ohne nachgewiesener Lungenhypoplasie in unserer Untersuchung als gesund eingestuft wurden. Der Vorhersagewert eines positiven Tests gab an, wieviel Prozent der Fälle, die unterhalb der doppelten Standardabweichung lagen, nach pathologisch-anatomischer Diagnose eine Lungenhypoplasie hatten. Der Vorhersagewert eines negativen Tests drückte aus, bei wieviel Prozent der Fälle, die im oder oberhalb des Normbereich lagen, pathologisch-anatomisch keine Lungenhypoplasie diagnostiziert wurde.

Nach Unterteilung der Feten in einzelne Krankheitsbilder erfolgte die Auswertung dieser Gruppen. Dabei wurde nur auf die Messungen in der Vierkammerblickebene eingegangen.

4 Ergebnisse

Insgesamt wurden 39 Feten mit einem hohem Risiko, einen Lungenhypoplasie zu entwickeln, sonographisch untersucht. Zur Auswertung gelangten nur die 29 Fälle, bei denen zusätzlich eine pathologisch-anatomische Diagnose vorlag. Wegen einer ungünstigen intrauterinen Lage konnten nicht bei jedem Fetus alle sieben Biometrieparameter erhoben werden.

4.1 Messungen in der Zwerchfellebene

4.1.1 anterior-posteriorer Durchmesser

Im anterior-posterioren Durchmesser in der Zwerchfellebene wurden 25 Messungen ausgewertet. In 17 Fällen wurde die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt, in neun Fällen widerlegt.

In Abb. 2 wurden die sonographischen Meßwerte der Feten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie in die Normkurve eingetragen.

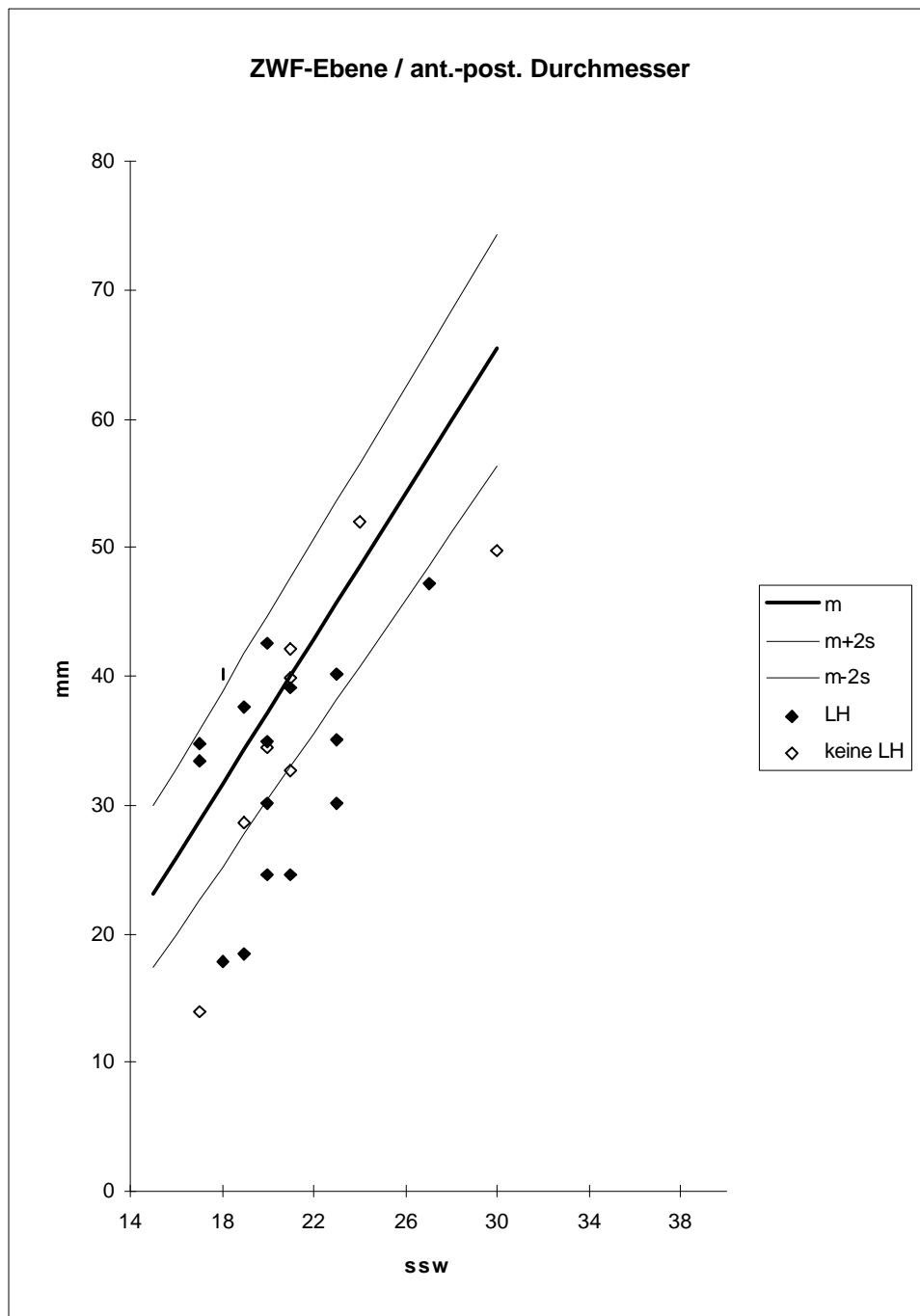


Abb. 2: ant.-post. Durchmesser in Zwerchfellebene

In acht von 17 Fällen mit nachgewiesener Lungenhypoplasie (47 %) wurde mit Hilfe der Lungenbiometrie die Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt. Von den neun Fällen, bei denen pathologisch-anatomisch keine Lungenhypoplasie diagnostiziert wurde, lagen fünf Fälle (63 %) inner- oder oberhalb des Normbereichs.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	8 Fälle	9 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	3 Fälle	5 Fälle

- Sensitivität: 47 %
- Spezifität: 63%
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 73 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 36 %

Die Auswertung des anterior-posterioren Durchmessers in der Zwerchfellebene ergab eine Sensitivität von 47 %, eine Spezifität von 63 % und Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test von 73 % und 36 %.

4.1.2 seitlicher Durchmesser

Zur Auswertung des seitlichen Durchmessers in der Zwerchfellebene gelangten 26 Messungen von Feten aus dem Hochrisikokollektiv. Dabei wurde in 18 Fällen die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie belegt, in acht Fällen widerlegt.

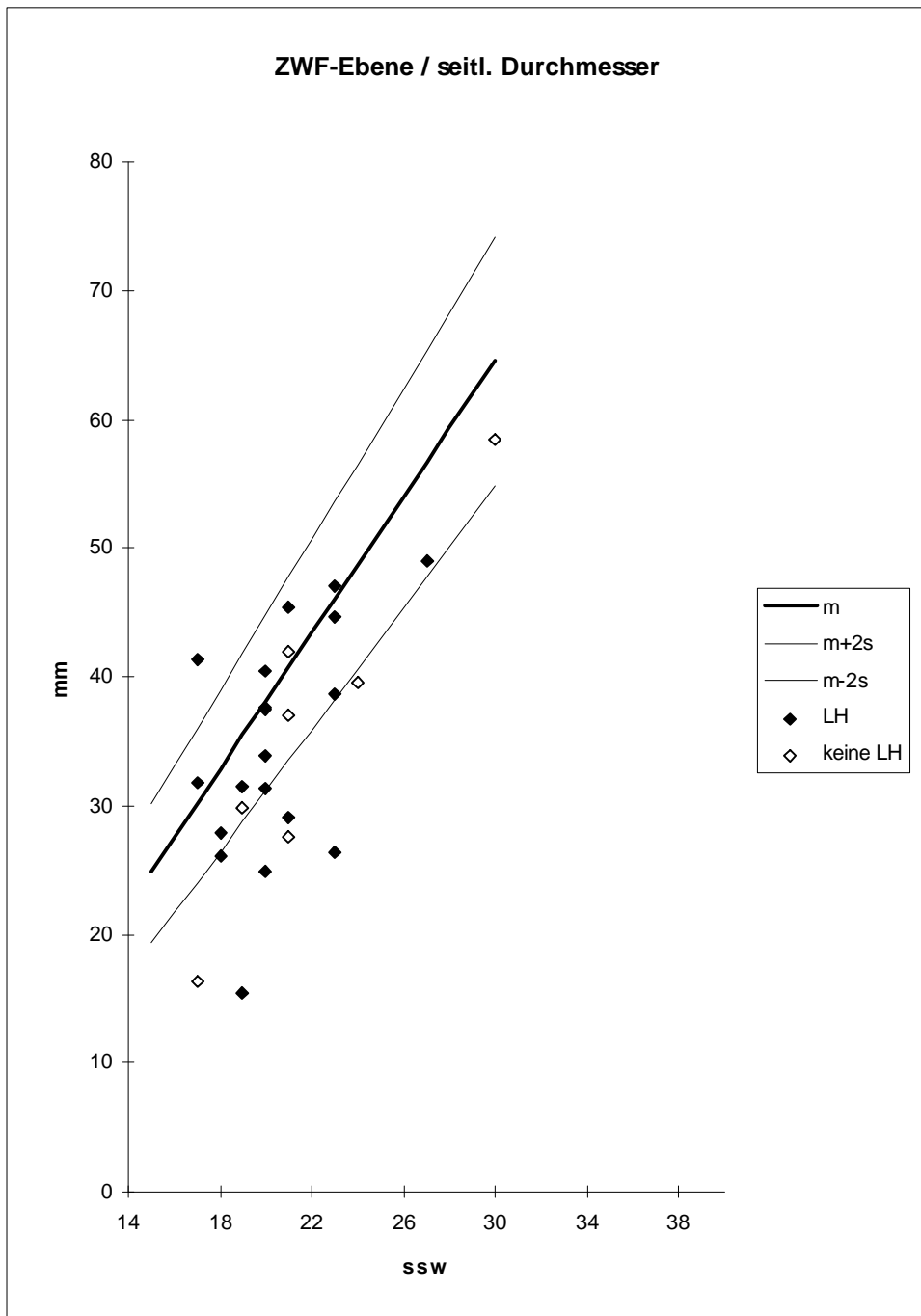


Abb. 3: seitl. Durchmesser in Zwerchfellebene

In fünf von 18 Fällen mit pathologisch-anatomischer gesicherter Lungenhypoplasie (28 %) wurde sonographisch eine Lungenhypoplasie diagnostiziert. Von den acht Fällen, bei denen der Verdacht einer Lungenhypoplasie widerlegt wurde, wurden fünf Fälle (63 %) im Ultraschall als gesund eingestuft.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	5 Fälle	13 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	3 Fälle	5 Fälle

- Sensitivität: 28 %
- Spezifität: 63 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 63 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 28 %

Für den seitlichen Durchmesser in der Zwerchfellebene ergab sich eine Sensitivität von nur 28 % und eine Spezifität von 63 %. Die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test lagen entsprechend bei 63 % und 28%. Die Messungen in der Zwerchfellebene waren zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie nicht geeignet.

4.2 Messungen in der Vierkammerblickebene

4.2.1 anterior-posteriorer Durchmesser

Für den anterior-posterioren Durchmesser in der Vierkammerblickebene wurden 26 Messungen ausgewertet. In 18 Fällen wurde die Verdachtsdiagnose pathologisch-anatomisch gesichert, in acht Fällen wurde sie widerlegt.

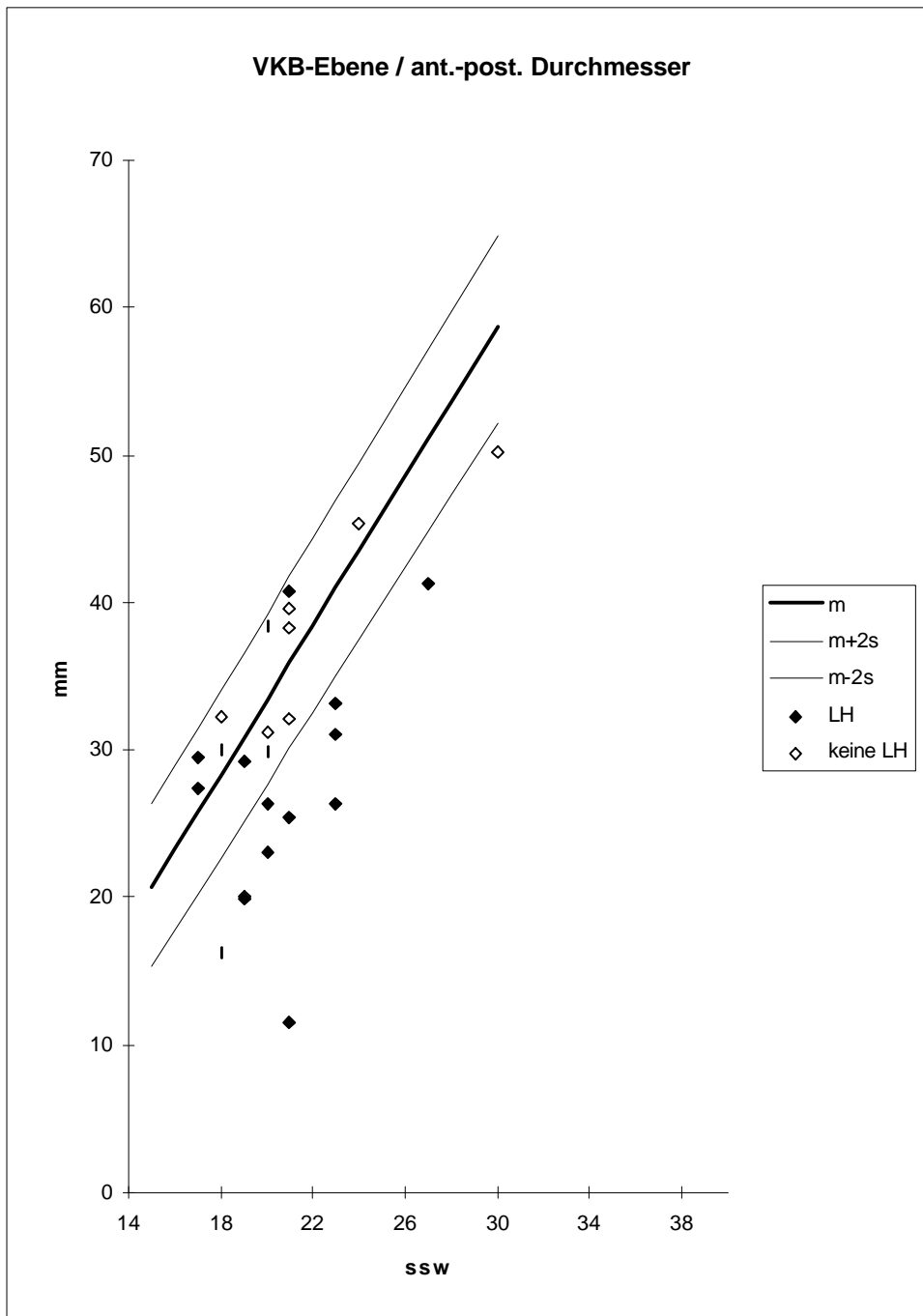


Abb. 4: ant.-post. Durchmesser in VKB-Ebene

Bei der sonographischen Untersuchung lagen elf von 18 Messungen von Feten mit pathologisch-anatomisch nachgewiesener Lungenhypoplasie (61 %) unterhalb dem Normbereich. In sechs von acht Fällen ohne Lungenhypoplasie (75 %) wurde auch biometrisch keine Lungenhypoplasie diagnostiziert.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	11 Fälle	7 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	2 Fälle	6 Fälle

- Sensitivität: 61 %
- Spezifität: 75 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 85 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 46 %

Bei der Auswertung des anterior-posterioren Durchmesser in der Vierkammerblickebene lag die Sensitivität des Tests zur Vorhersage einer fetalen Lungenhypoplasie bei 61 %, die Spezifität bei 75 % und die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test bei 85 % und 46 %. Die Werte waren deutlich höher als bei der Auswertung des anterior-posterioren Durchmesser in Zwerchfellebene (Sensitivität von 47 %).

4.2.2 seitlicher Durchmesser

Für die Auswertung des seitlichen Durchmessers in der Vierkammerblickebene wurden 26 Messungen in die entsprechende Normkurve eingetragen. In 18 Fällen wurde der Verdacht einer Lungenhypoplasie autoptisch bestätigt, in acht Fällen wurde der Verdacht widerlegt.

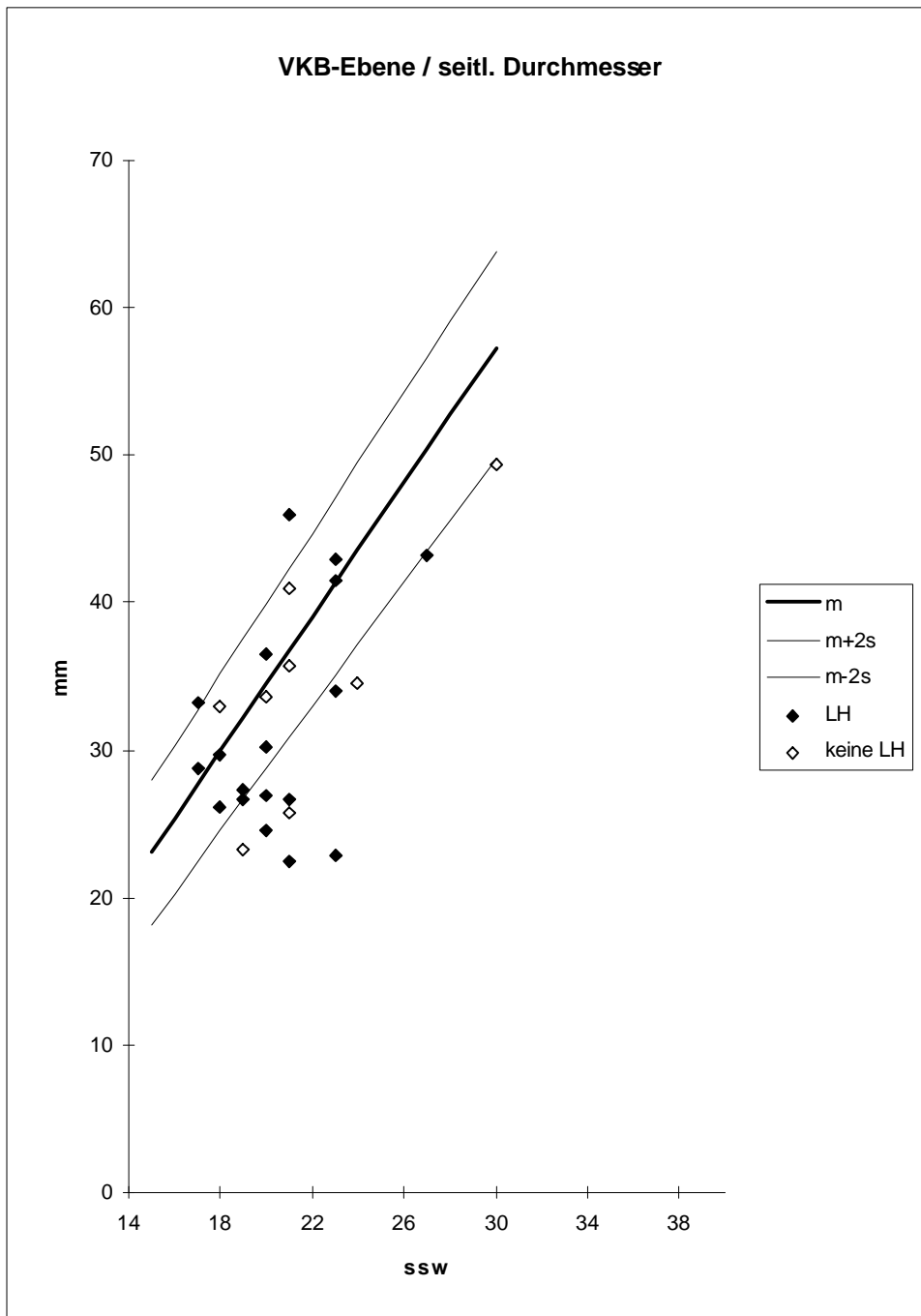


Abb. 5 seitl. Durchmesser in VKB-Ebene

Von den 18 Messungen der Feten mit nachgewiesener Lungenhypoplasie wurde in acht Fällen (44 %) die sonographische Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt. Von den acht Fällen, bei denen autoptisch keine Lungenhypoplasie diagnostiziert wurde, wurden vier Fälle (50 %) im Ultraschall als gesund eingestuft.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	8 Fälle	10 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	4 Fälle	4 Fälle

- Sensitivität: 44 %
- Spezifität: 50 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 67 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 29 %

Die Sensitivität bei der Messung des seitlichen Durchmessers in der Vierkammerblickebene zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie betrug nur 44 %, die Spezifität 50 %. Die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test lagen bei 67 % bzw. 29 %. Die Sensitivität war deutlich niedriger als bei der Auswertung des anterior-posterioren Durchmessers in derselben Ebene.

4.3 Messungen in der Claviculaebene

4.3.1 anterior-posteriorer Durchmesser

Zur Untersuchung des anterior-posterioren Durchmessers in der Claviculaebene wurden 25 Messungen ausgewertet. In 16 Fällen konnte die Verdachtsdiagnose einer Lungenhypoplasie pathologisch-anatomisch bestätigt werden. In neun Fällen wurde keine Lungenhypoplasie diagnostiziert.

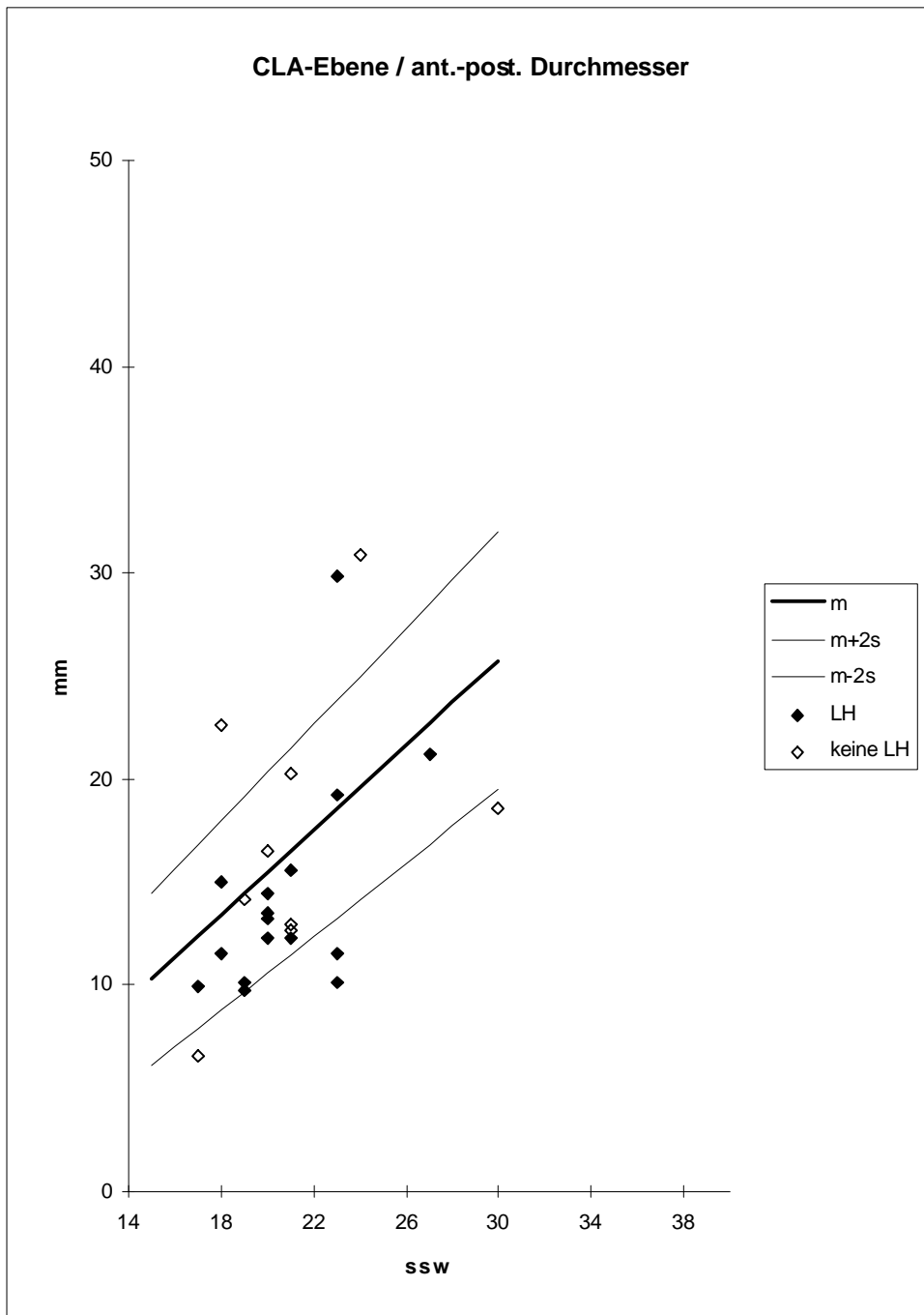


Abb. 6: ant.-post. Durchmesser in Claviculaebene

Zwei von 16 Fällen mit nachgewiesener Lungenhypoplasie (13 %) lagen im Diagramm unterhalb der doppelten Standardabweichung. Von den neun Fällen ohne Lungenhypoplasie wurden sieben Fälle (78 %) sonographisch korrekt eingestuft.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	2 Fälle	14 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	2 Fälle	7 Fälle

- Sensitivität: 13 %
- Spezifität: 78 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 50 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 33 %

Die Sensitivität der biometrischen Messungen des anterior-posterioren Durchmessers in der Claviculaebene betrug 13 % und war damit ohne praktische Bedeutung. Die Spezifität lag bei 78 %. Für die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test ergaben sich 50 % und 33 %.

4.3.2 seitlicher Durchmesser

Für den seitlichen Durchmesser in der Claviculaebene wurden 28 Messungen ausgewertet. 19mal konnte der Verdacht einer Lungenhypoplasie bestätigt werden, in neun Fällen wurde der Verdacht widerlegt.

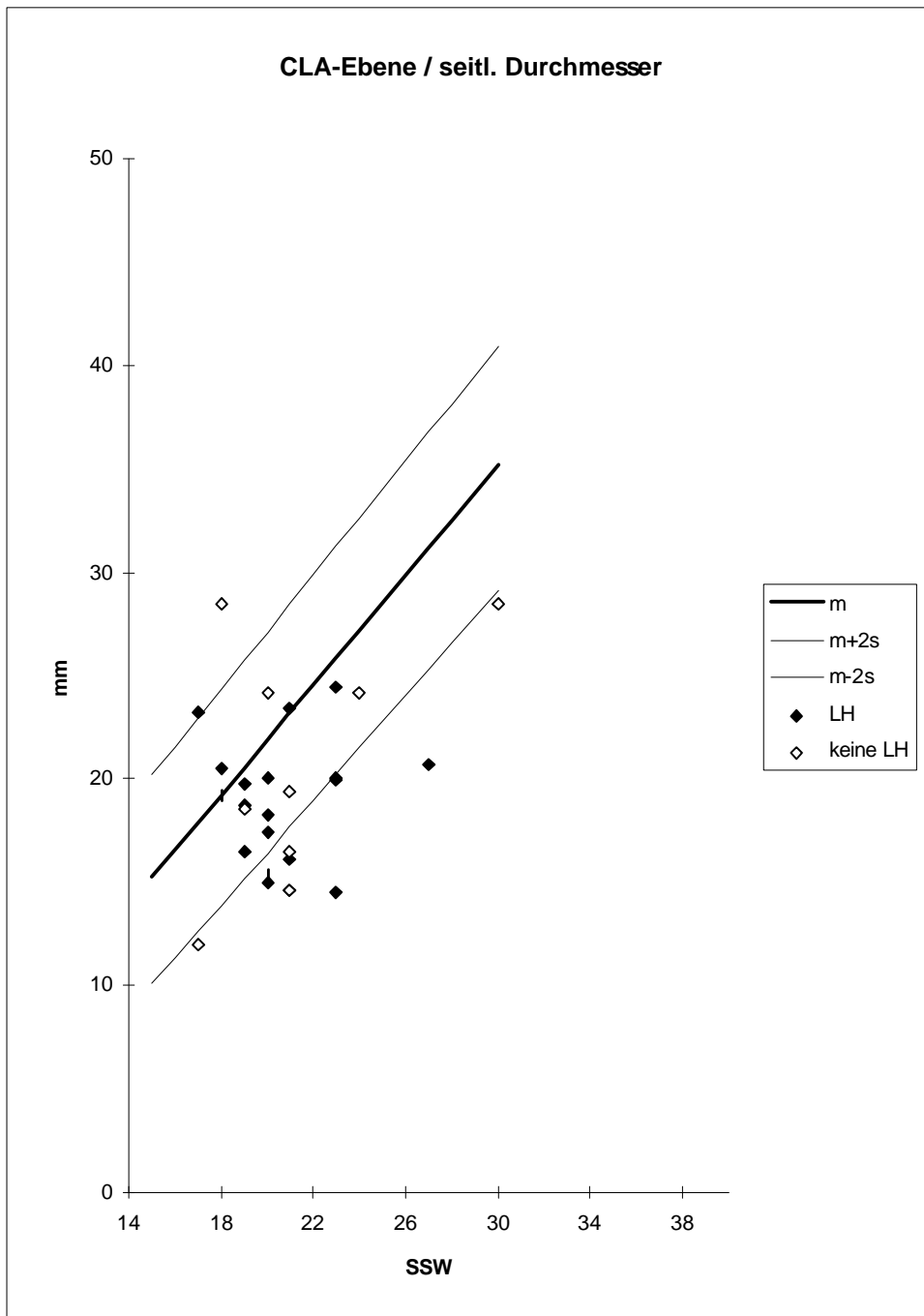


Abb. 7: seitl. Durchmesser in Claviculaebene

In Abb. 7 lagen acht von 19 Fällen mit pathologisch-anatomisch nachgewiesener Lungenhypoplasie (42 %) unterhalb der doppelten Standardabweichung. Fünf von neun Messungen von Feten ohne Lungenhypoplasie (55 %) lagen im oder oberhalb des Normbereichs.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	8 Fälle	11 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	4 Fälle	5 Fälle

- Sensitivität: 42 %
- Spezifität: 55 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 67 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 31 %

Obwohl die Sensitivität des Tests bei der Auswertung des seitlichen Durchmessers in der Claviculaebene größer war als bei der Auswertung des anterior-posterioren Durchmessers in derselben Ebene, war sie mit 42 % zu niedrig, um den Test als zuverlässig zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie zu bezeichnen. Die Spezifität lag bei 55 %, die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test bei 67 % und 31 %.

Insgesamt war festzustellen, daß die Messungen in der Claviculaebene zur Vorhersage einer fetalen Lungenhypoplasie nicht geeignet waren.

4.4 Lungenlänge

Für die Auswertung der Lungenlänge wurden 24 Messungen durchgeführt. In 17 Fällen wurde der Verdacht einer Lungenhypoplasie belegt, in sieben Fällen widerlegt.

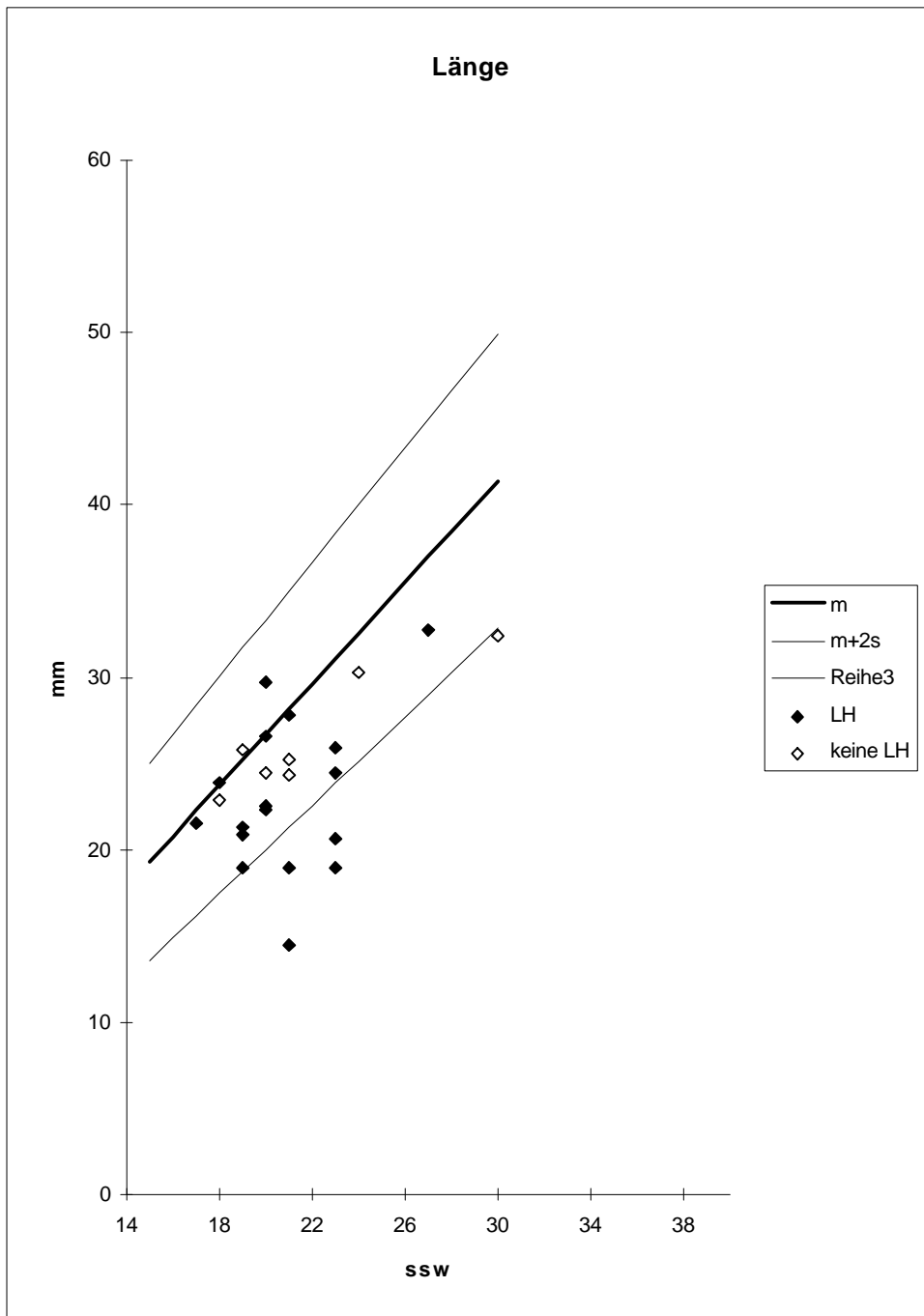


Abb. 8: Lungenlänge

Vier von 17 Fällen mit nachgewiesener Lungenhypoplasie (24 %) fielen im Diagramm unter die doppelte Standardabweichung und konnten somit im Ultraschall erkannt werden. Dagegen wurden sechs von sieben Fällen ohne nachgewiesener Lungenhypoplasie (86 %) mit Hilfe des biometrischen Verfahrens als gesund erkannt.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	4 Fälle	13 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	1 Fall	6 Fälle

- Sensitivität: 24 %
- Spezifität: 86 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 80 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 32 %

Bei der Auswertung der Lungenlänge war die Sensitivität des Tests mit 24 % niedrig und ohne nennenswerte Bedeutung zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie. Die Spezifität des Tests lag bei 86 %. Für die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test ergaben sich mit 80 % und 32 % ähnliche Werte.

Der prädiktive Wert zur pränatalen Diagnose eines Minderwuchses der Lunge war bei der Messung der Lungenlänge niedrig. Ähnlich zu den Ergebnissen in der Clavicula- und in der Zwerchfellebene waren die Messungen der Lungenlänge nicht aussagekräftig genug, um eine fetale Lungenhypoplasie zu diagnostizieren.

4.5 Auswertung der einzelnen Krankheitsbilder in der Vierkammerblickebene

Da die Gruppe der Feten mit einem hohen Risiko einer Lungenhypoplasie sehr heterogen war, haben wir diese Gruppe nach verschiedenen ätiologischen Gesichtspunkten geordnet und die jeweiligen Messungen in der Vierkammerblickebene ausgewertet. Diese Ebene hat die größte praktische Relevanz, wurde in der Literatur am häufigsten verwendet (19, 20, 22, 26, 33, 45, 49, 56, 57, 65, 79) und zeigte auch in dieser Studie die höchsten prädiktiven Werte zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie.

Es folgt eine Aufstellung der einzelnen Feten, gegliedert nach Erkrankungsgruppen und dem jeweiligen Outcome der Feten.

4.5.1 Vorzeitiger Blasensprung (< 25. SSW)

Bei den Messungen der Feten mit vorzeitigem Blasensprung lag der Blasensprung nicht länger als eine Woche zurück.

Die untersuchten Fälle werden tabellarisch dargestellt:

	SSW	Diagnose	Ausgang der SS	patholog.-anatomische Diagnose
1	17	Anhydramnion, vorz. BS	Abort	Lungenhypoplasie
2	18	Anhydramnion, vorz. BS	Abort	keine Lungenhypoplasie
3	19	Anhydramnion, vorz. BS	Abort	Lungenhypoplasie
4	20	Anhydramnion, vorz. BS	Abort	keine Lungenhypoplasie
5	21	Anhydramnion, vorz. BS	Abort	keine Lungenhypoplasie
6	21	Anhydramnion, vorz. BS	Abort	keine Lungenhypoplasie
7	21	Anhydramnion, vorz. BS	Abort	keine Lungenhypoplasie
8	23	Anhydramnion, part. Trisomie, vorz. BS	Abort	Lungenhypoplasie
9	23	Anhydramnion, Pallister-Hall-Syndrom, vorz. BS	Abort	Lungenhypoplasie

4.5.1.1 anterior-posteriorer Durchmesser

Für die Auswertung des anterior-posterioren Durchmesser wurden acht Messungen von verschiedenen Feten zwischen der 17. und 23. SSW, bei denen ein vorzeitiger Blasensprung (< 24. SSW) aufgetreten ist, in die entsprechende Normkurve eingetragen. Bei einem Fetus (19. SSW) mit nachgewiesener Lungenhypoplasie wurde der anterior-posteriore Durchmesser

nicht gemessen. Bei zwei Feten lagen zusätzliche Fehlbildungen vor (partielle Trisomie, Pallister-Hall-Syndrom). Alle Schwangerschaften wurden vorzeitig beendet.

Von den acht Fällen wurde in drei Fällen die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt, in fünf Fällen widerlegt.

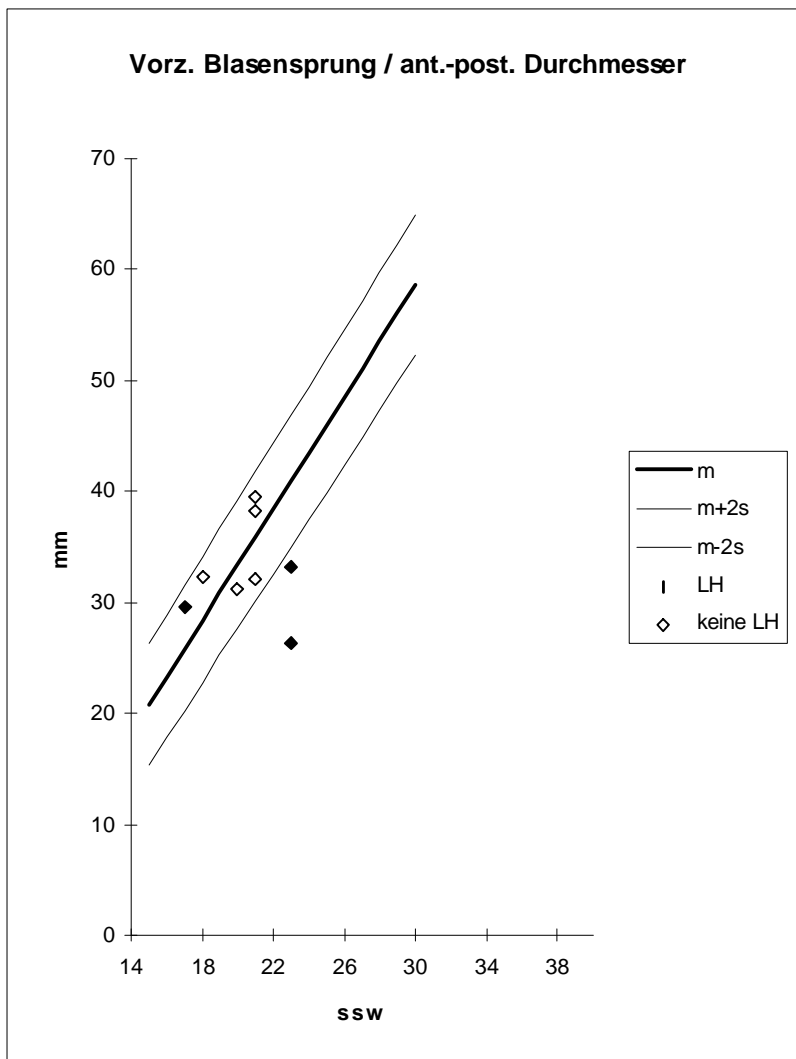


Abb. 9: ant.- post. Durchmesser in VKB-Ebene

Zwei der acht durchgeführten Messungen (25 %) lagen unterhalb der doppelten Standardabweichung. Von den drei Feten mit nachgewiesener Lungenhypoplasie fielen zwei Messungen unter den Normbereich (67 %). Alle fünf Feten ohne nachgewiesene Lungenhypoplasie (100 %) lagen auch im Diagramm innerhalb des Normbereichs.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	2 Fälle	1 Fall
Lungenhypoplasie widerlegt		5 Fälle

- Sensitivität: 67 %
- Spezifität: 100 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 100 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 83 %

Für den anterior-posterioren Durchmesser bei Feten mit vorzeitigem Blasensprung ergab sich eine Sensitivität des Tests von 67 %, eine Spezifität von 100 % und Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test von 100 % bzw. 83 %. Das Verfahren hatte in der Gruppe vorzeitiger Blasensprung eine höhere Zuverlässigkeit als bei der Auswertung aller Feten des Hochrisikokollektivs. Lediglich der Fall, der bereits in der 17. SSW untersucht wurde, wurde falsch negativ diagnostiziert. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß man die Diagnose einer Lungenhypoplasie auch pathologisch-anatomisch vor der 24. SSW nur schwer stellen kann.

4.5.1.2 seitlicher Durchmesser

Zur Auswertung des seitlichen Durchmessers gelangten acht Messungen der gleichen Patientengruppe (vergleiche 4.5.1.1.).

In drei Fällen wurde eine Lungenhypoplasie durch Autopsie belegt, in fünf Fällen widerlegt.

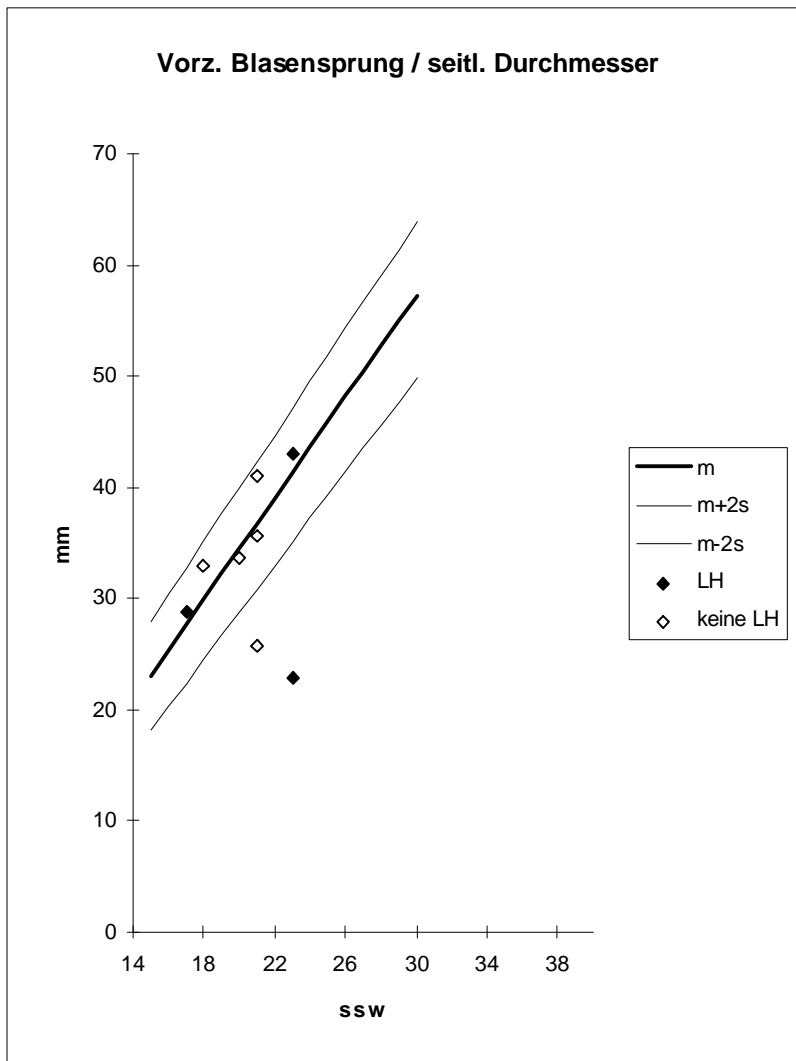


Abb. 10: seitr. Durchmesser in VKB-Ebene

Zwei der acht Messungen (25 %) lagen unterhalb der doppelten Standardabweichung. Einer von drei Feten mit pathologisch-anatomisch bewiesener Lungenhypoplasie (33 %) wurden auch sonographisch korrekt diagnostiziert. Vier von fünf Fällen ohne Lungenhypoplasie wurden im Ultraschall als gesund erkannt.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

Befund	testpositiv	testnegativ
Lungenhypoplasie belegt	1 Fall	2 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	1 Fall	4 Fälle

- Sensitivität: 33 %
- Spezifität: 80 %
- Vorhersagewert eines positiven Test: 50 %
- Vorhersagewert eines negativen Test: 67 %

Bei der Auswertung des seitlichen Durchmessers waren alle Parameter des Tests mit einer Sensitivität von 33 %, mit einer Spezifität von 80 %, Voraussagewerten für einen positiven bzw. negativen Test von 50 % bzw. 67 %, niedriger als die entsprechenden Parameter bei der Untersuchung des anterior-posterioren Durchmessers. Die Verteilung der Meßwerte war jedoch ähnlich. Lediglich bei zwei Feten (21.SSW u. 23.SSW) änderte sich die sonographische Diagnose, wodurch aufgrund der kleinen Patientenzahl die Parameter des Tests deutlich abnahmen. Es erscheint daher sinnvoll, bei jedem Patienten beide Durchmesser nebeneinander zu messen, um Patienten mit einem hohem Risiko für das Auftreten einer Lungenhypoplasie mit größerer Zuverlässigkeit diagnostizieren zu können.

4.5.2 Hydrothorax

Die untersuchten Feten werden tabellarisch dargestellt:

	SSW	Diagnose	Ausgang der SS	patholog.-anatomische Diagnose
1	17	NIHF, Turner-Syndrom	Abort	keine Lungenhypoplasie
2	18	NIHF, Herzfehler	Abort	Lungenhypoplasie
3	19	NIHF, multiple Fehlbildungen	Abort	keine Lungenhypoplasie
4	19	NIHF, Turner-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
5	21	NIHF, Turner-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
6	23	NIHF	Abort	Lungenhypoplasie

4.5.2.1 anterior-posteriorer Durchmesser

Zur Auswertung des anterior-posterioren Durchmesser gelangten Messungen von fünf verschiedenen Feten zwischen der 18. und 23. SSW mit sonographisch diagnostiziertem Hydrothorax. Bei einem Fet (17. SSW) konnte der anterior-posteriore Durchmesser nicht bestimmt werden. Bei allen Feten trat der Hydrothorax im Rahmen eines nicht immunologischen Hydrops fetalis (NIHF) auf. Alle Schwangerschaften wurden vorzeitig beendet. Bei den Feten der 19. bzw. 21. SSW mit nachgewiesener Lungenhypoplasie wurde ein Turner-Syndrom diagnostiziert. Insgesamt wurde in vier von fünf Fällen die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt, in einem Fall widerlegt.

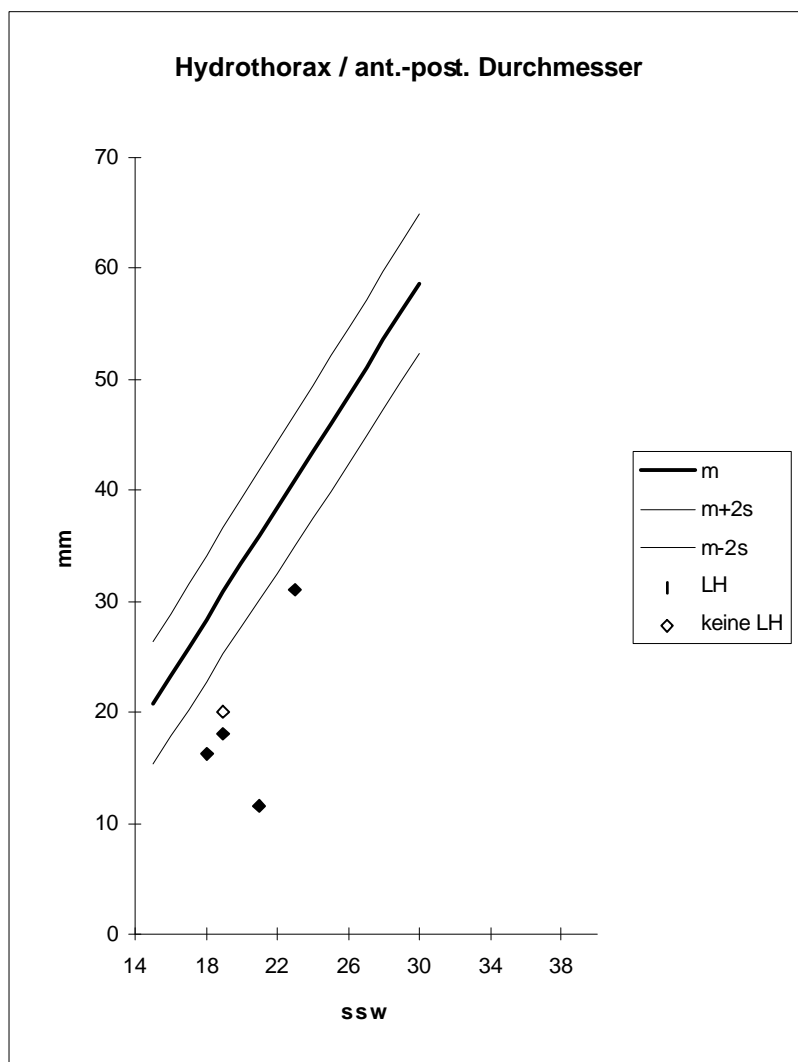


Abb. 11: ant.-post. Durchmesser in VKB-Ebene

Alle fünf Messungen (100 %) lagen unterhalb der doppelten Standardabweichung. Darunter waren alle vier Feten mit pathologisch-anatomisch nachgewiesener Lungenhypoplasie (100 %), d.h. bei diesen Feten stimmte die sonographische mit der pathologisch-anatomischen Diagnose überein. Der Fall ohne Lungenhypoplasie konnte sonographisch nicht erkannt werden.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	4 Fälle	
Lungenhypoplasie widerlegt	1 Fall	

- Sensitivität: 100 %
- Spezifität: 0 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 80 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 0 %

Bei der sonographischen Messung des anterior-posterioren Durchmessers bei den Feten mit Hydrothorax wurden alle Fälle mit Lungenhypoplasie richtig positiv diagnostiziert. Damit lag die Sensitivität des Tests bei 100 %. Der Fall ohne Lungenhypoplasie lag unterhalb der doppelten Standardabweichung. Für die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test ergaben sich die entsprechenden Werte von 80 % und 0 %.

4.5.2.2 seitlicher Durchmesser

Für die Auswertung des seitlichen Durchmessers wurden fünf Messungen derselben Patientengruppe (vergleiche 4.5.2.1.) in die entsprechende Normkurve eingetragen.

In vier Fällen wurde der Verdacht einer Lungenhypoplasie autoptisch bestätigt, in einem Fall widerlegt..

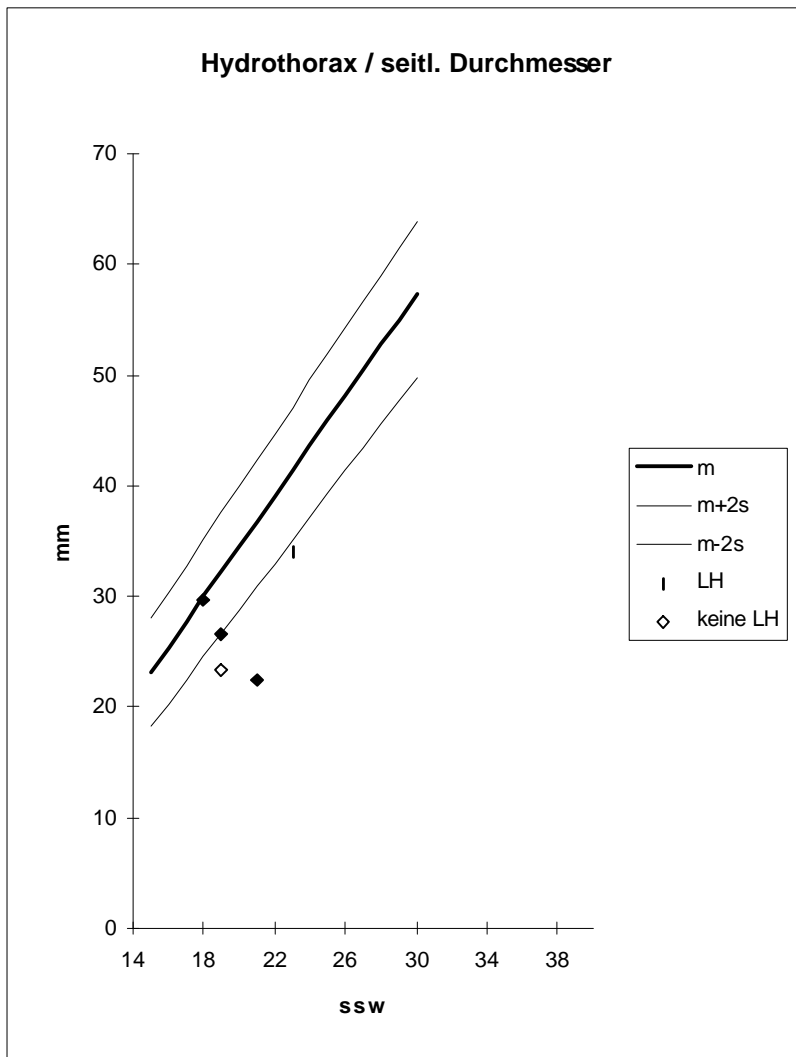


Abb. 12: seitl. Durchmesser in VKB-Ebene

Vier von fünf Messungen (80 %) lagen unterhalb der doppelten Standardabweichung.

Von den vier Fällen mit Lungenhypoplasie konnte in drei Fällen (75 %) die Diagnose auch mit Hilfe der biometrischen Methode gestellt werden. Die Messung des Feten ohne Lungenhypoplasie war im Ultraschall falsch positiv.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

Befund	testpositiv	testnegativ
Lungenhypoplasie belegt	3 Fälle	1 Fall
Lungenhypoplasie widerlegt	1 Fall	

- Sensitivität: 75 %
- Spezifität: 0 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 75 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 0 %

Für den seitlichen Durchmesser ergab sich mit 75 % eine niedrigere Sensitivität des Tests als bei der Auswertung des anterior-posterioren Durchmessers. Der Fall mit nachgewiesener Lungenhypoplasie, der hier im Normbereich lag, fiel bei Auswertung des anterior-posterioren Durchmessers unterhalb den Normbereich. Hier wird wieder deutlich, wie wichtig die Auswertung sowohl des anterior-posterioren als auch des seitlichen Durchmessers zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie ist (vergleiche 4.5.1.2.). Spezifität und Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test entsprachen ungefähr den Werten bei der Untersuchung des anterior-posterioren Durchmessers.

4.5.3 Nierenfehlbildungen

Die untersuchten Feten werden tabellarisch dargestellt:

	SSW	Diagnose	Ausgang der SS	patholog.-anatomische Diagnose
1	17	Potter-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
2	18	Prune-belly-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
3	19	Potter-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
4	20	Potter-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
5	20	Potter-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
6	20	Potter-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
7	20	Potter-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
8	21	Potter-Syndrom, Triplodie 69 XXX	Abort	Lungenhypoplasie
9	21	Potter-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
10	23	Potter-Syndrom,	Abort	Lungenhypoplasie
11	24	Potter-Syndrom	Abort	keine Lungenhypoplasie
12	27	Potter-Syndrom	Abort	Lungenhypoplasie
13	30	Potter-Syndrom	Sectio, Tod 8h nach Geburt	keine Lungenhypoplasie

4.5.3.1 anterior-posteriorer Durchmesser

Zur Auswertung des anterior-posterioren Durchmessers gelangten Messungen von 13 Feten zwischen der 17. und 30. SSW mit sonographisch diagnostizierter Nierenfehlbildung. In zwölf Fällen handelte es sich um Patienten mit Potter-Syndrom, in einem Fall um einen Patienten mit Prune-belly-Syndrom. 12mal erfolgte die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft. Ein Kind wurde lebend geboren, verstarb aber acht Stunden nach der Geburt. In elf Fällen wurde die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt, in zwei Fällen widerlegt.

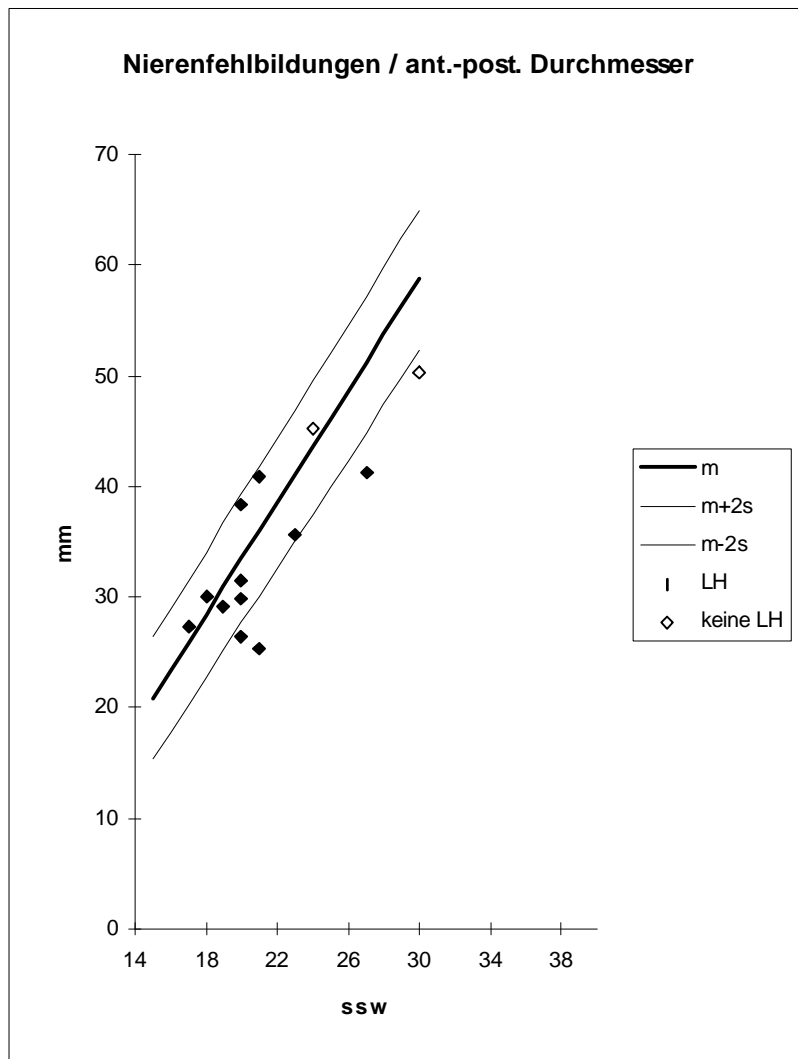


Abb. 13: ant.-post. Durchmesser in VKB-Ebene

Vier von 13 Messungen (31 %) fielen unter die Normwerte. Von den elf Fällen mit gesicherter Lungenhypoplasie lagen drei Fälle (27 %) unterhalb der doppelten Standardabweichung. Einer von zwei Fällen ohne nachgewiesener Lungenhypoplasie (50 %) lag innerhalb des Normbereichs.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

<i>Befund</i>	<i>testpositiv</i>	<i>testnegativ</i>
Lungenhypoplasie belegt	3 Fälle	8 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	1 Fall	1 Fall

- Sensitivität: 27 %
- Spezifität: 50 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 75 %
- Vorhersagewert für einen negativen Wert: 11 %

Beim Krankheitsbild Nierenfehlbildungen ergab sich entgegen der Erwartung im anterior-posterioren Durchmesser eine sehr niedrige Sensitivität des Tests von 27 %. Auch die Spezifität von 50 % lag unter dem erwarteten Ergebnis. Für die Vorhersagewerte für einen

positiven bzw. negativen Test ergaben sich mit 75 % und 11 % ähnliche Werte.

4.5.3.2 *seitlicher Durchmesser*

Im seitlichen Durchmessers wurden 13 Messungen der gleichen Patientengruppe (vergleiche 4.5.3.1.) ausgewertet. Von den 13 Fällen wurde in elf Fällen die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt, in zwei Fällen widerlegt.

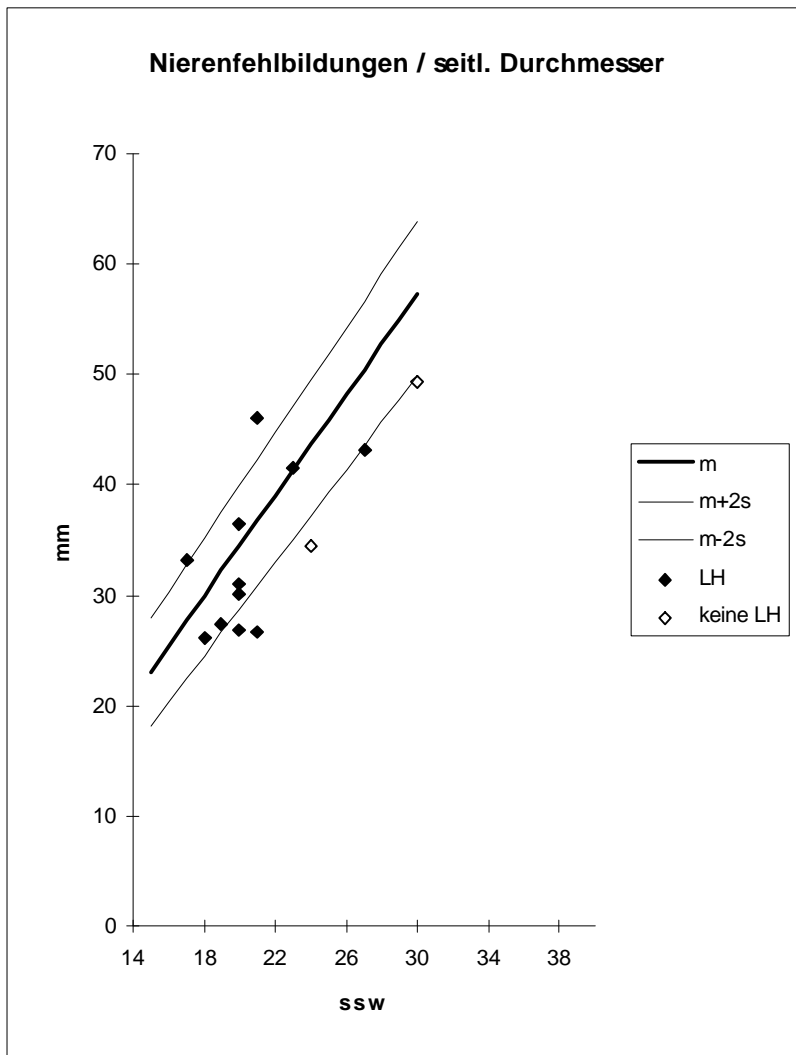


Abb. 14: seitl. Durchmesser in VKB-Ebene

Insgesamt lagen fünf von 13 Messungen (38 %) unter dem Normbereich. Nur drei von elf Fällen mit nachgewiesener Lungenhypoplasie (27 %) und keiner von zwei Fällen ohne Lungenhypoplasie (0 %) wurden sonographisch korrekt diagnostiziert.

Darstellung der Ergebnisse in der Vierfeldertafel:

Befund	testpositiv	testnegativ
Lungenhypoplasie belegt	3 Fälle	8 Fälle
Lungenhypoplasie widerlegt	2 Fälle	

- Sensitivität: 27 %
- Spezifität: 0 %
- Vorhersagewert für einen positiven Test: 60 %
- Vorhersagewert für einen negativen Test: 0 %

Im Vergleich zum anterior-posterioren Durchmesser ergaben sich bei der Auswertung des seitlichen Durchmessers noch niedrigere prädiktive Werte zur Vorhersage einer Lungenhypoplasie. Mit einer Sensitivität des Tests von 27 %, einer Spezifität von 0 % und Vorhersagewerten für einen positiven bzw. negativen Test von 60 % bzw. 0 % war das Resultat enttäuschend. Bei der Prüfung der Zuverlässigkeit des Verfahrens zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie ergab sich bei den Fällen mit Nierenfehlbildungen ein unbefriedigendes Ergebnis.

Die Messungen des Feten mit Skelettfehlbildung, bei dem pathologisch-anatomisch eine Lungenhypoplasie diagnostiziert wurde, lagen sowohl im anterior-posterioren als auch im seitlichen Durchmesser unterhalb der doppelten Standardabweichung.

5 Diskussion

Lungenerkrankungen belasten die neonatale Morbidität und Mortalität erheblich. Man schätzt, daß ca. 10 bis 20 % der neonatalen Sterbefälle durch eine Lungenhypoplasie bedingt sind (45, 79). Im Gegensatz zu der enormen Bedeutung der Lunge für das Leben und zu der Vielzahl von Methoden zur postnatalen Lungendiagnostik (Auskultation, Perkussion, Röntgenaufnahmen des Thorax, Bronchoskopie, Spirometrie, etc.), gibt es pränatal noch wenige Möglichkeiten, Lungenerkrankungen zu diagnostizieren (Passweg u. Mitarb., 1992). Diese umfassen im wesentlichen die Erkennung von Fehlbildungen mittels Ultraschall (8, 34, 41, 43, 45, 57, 66, 69, 73) und die Messung der L/S-Ratio (Lecithin/Sphingomyelin-Ratio) aus dem Fruchtwasser zur Lungenreifebestimmung (Gluck u. Mitarb., 1973). Darüberhinaus versuchten einige Arbeitsgruppen, einen Zusammenhang zwischen den fetalen Atembewegungen und einer Lungenhypoplasie herzustellen (13, 52, 64).

Um pränatal nichtinvasiv eine Lungenhypoplasie zu erkennen, versuchte man, die sonographische Lungenbiometrie in die pränatale Diagnostik einzuführen (20, 22, 44, 56, 58, 68). Dazu wurden in der Mehrzahl der Studien die äußeren Thoraxmaße bestimmt. Die verschiedenen biometrischen Untersuchungen unterscheiden sich in der Wahl der untersuchten Parameter (Durchmesser, Umfang, Fläche, Länge) und in der Wahl der Referenzebene, in der die Messungen erhoben wurden. Zur Diskussion stehen Referenzebenen auf Höhe der Herzbasis (Schlensker u. Mitarb., 1973), in Höhe der unteren Thoraxapertur (29, 37, 40) und in der Vierkammerblickebene (VKB-Ebene), die auch als Artrioventrikularklappenebene (AV-Klappenebene) bezeichnet wird (19, 20, 22, 26, 32, 44, 48, 55, 56, 64, 78).

Die pränatale Messung des fetalen Thoraxumfangs wurde erstmals von Tompson und Mitarb. (1965) beschrieben. In den siebziger Jahren wurden mehrere Arbeiten veröffentlicht, in denen Normwerte für die fetale Thorakometrie erstellt wurden (29, 40, 65). Ziel dieser frühen Untersuchungen war es, mit Hilfe der Thoraxmessungen auf das fetale Gewicht, Gestationsalter und Wachstumsverhalten zu schließen.

1985 berichteten Callan und Mitarb. erstmals über einen Fall, bei dem mit Hilfe der Thorakometrie pränatal eine Lungenhypoplasie diagnostiziert wurde. Nach vorzeitigem Blasensprung wurde durch wiederholte Messungen bei einem Feten festgestellt, daß das Verhältnis Thorax-/Abdominalumfang bei anhaltendem Oligohydramnion abnahm. Die Diagnose einer Lungenhypoplasie wurde autopsisch gesichert.

Nimrod und Mitarb. (1986) erstellten Normogramme für den Brustumfang durch die Untersuchung von 83 Feten zwischen der 24. und 39. SSW in der AV-Klappenebene. Die Wachstumskurven zeigten einen linearen Verlauf. Von sechs Feten mit gesicherter Lungenhypoplasie (4 Feten mit Oligohydramnion, 2 Feten mit vorzeitigem Blasensprung) fielen vier Werte unter den Normbereich. Bei den zwei Fällen mit normalem Thoraxumfang wurde ein Pleuraerguß diagnostiziert. Ausgehend von denselben Normogrammen haben die gleichen Autoren in einer weiteren Studie (1988) den Brustumfang von 45 Feten, die ein hohes Risiko hatten, eine Lungenhypoplasie zu entwickeln, gemessen. Darunter waren 37 Feten mit vorzeitigem Blasensprung vor der 30. SSW, sechs Feten mit Nierenfehlbildungen und zwei Feten mit Pleuraerguß. 22 Messungen lagen im Diagramm unter dem Normbereich. Bei der Auswertung ergab sich eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 96 % zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie. Die beiden Messungen bei den Feten mit Pleuraerguß wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Chitkara und Mitarb. (1987) erstellten Normkurven sowohl für den Thoraxumfang in der VKB-Ebene als auch für die Thoraxlänge. Dabei wurde der Umfang rechnerisch mit Hilfe des anterior-posterioren und des seitlichen Durchmessers des Thorax bestimmt. Es wurden 576 Feten zwischen der 16. und 40. SSW untersucht, wobei für beide Parameter ein lineares Wachstum beschrieben wurde. In den Untersuchungsreihen blieb das Verhältnis Thorax-/Abdominalumfang und das Verhältnis Thoraxumfang/ Femurlänge konstant.

1988 untersuchten de Vore und Mitarb. 58 Feten zwischen der 15. und 40. SSW und erstellten Normogramme für den Brustumfang sowie den biparietalen Durchmesser, den Kopfumfang, den Abdominalumfang und die Femurlänge. Zusätzlich zu den Standardparametern wurde der äußere, biventrikuläre Durchmesser des Herzens gemessen. Der Brustumfang wurde auf der Höhe der VKB-Ebene gemessen. Bei der Untersuchung wurde ein linearer Zusammenhang zwischen Brustumfang und den anderen vier erhobenen Parametern festgestellt. Im Anschluß daran wurde der klinische Nutzen der Normwerte durch die Untersuchung von vier Feten (Triplodie 69 XXX, Osteogenesis imperfecta, intrauteriner Wachstumsretardierung und Nierenagenesie) gezeigt. Durch diese Untersuchung sollte ein Mißverhältnis zwischen Herz- und Brustumfang aufgedeckt werden. Bei den zwei Feten mit nachgewiesener Lungenhypoplasie (Osteogenesis imperfecta, Nierenagenesie) lag das Verhältnis Herz-/ Thoraxumfang deutlich oberhalb der 95. Perzentile.

Songster und Mitarb. (1989) prüften den prädiktiven Wert des Thoraxumfangs zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie. Dabei wurden publizierte Normkurven von Chitkara und de

Vore verwendet. Das Patientenkollektiv umfaßte 26 Patienten (8 Fälle mit vorzeitigem Blasensprung, 14 Feten mit Fehlbildungen des Urogenitaltrakts, 4 Fälle mit intrauteriner Wachstumsretardierung, 2 Fälle mit fetofetalem Transfusionssyndrom), von denen in 42 % eine Lungenhypoplasie autoptisch diagnostiziert wurde. Der Thoraxumfang wurde in Abhängigkeit vom Gestationsalter, Kopfumfang bzw. von der Femurlänge bestimmt. Am zuverlässigsten erwies sich der Zusammenhang Thoraxumfang/ Femurlänge (Sensitivität 80%, Spezifität 92%). In der Untersuchung wurde festgestellt, daß zwei Feten mit nachgewiesener Lungenhypoplasie, die zuerst im Normbereich lagen, im Verlauf der Schwangerschaft aus dem Vertrauensintervall von 95 % herausfielen. Mehrfachmessungen könnten eine solche Entwicklung aufdecken.

Ähnlich zu Nimrods Studie erstellten Fong und Mitarb. (1988) durch die Untersuchung von 100 Feten zwischen der 13. und 41. SSW Normkurven für den Brustumfang in Höhe der AV-Klappen. Als Bezugsgröße wurden Gestationsalter, Femurlänge, biparietaler Durchmesser, Kopfumfang und Abdominalumfang verwendet. Außerdem wurden die Quotienten Brust-/ Abdominalumfang, Brustumfang/ Femurlänge und Brustumfang/ biparietaler Durchmesser bestimmt und mit dem Gestationsalter korreliert. Die Quotienten blieben während der Schwangerschaft konstant. Der höchste Grad der Korrelation ergab sich durch einen quadratischen Zusammenhang zwischen Thoraxumfang und Femurlänge. Im Anschluß daran wurden 18 Feten mit vorzeitigem Blasensprung, Oligohydramnion oder anderen Anomalien, die mit einer Lungenhypoplasie assoziiert waren, untersucht. Der Brustumfang aller Lebendgeburten war im Normbereich. Von acht Feten mit autoptisch gesicherter Lungenhypoplasie lagen sechs unterhalb den Normwerten. Das Verhältnis Thorax-/ Abdominalumfang war bei acht von neun Totgeburten verringert. Daraus ergab sich eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 86 %..

Ohlsson und Mitarb. (1992) bestimmten den Thoraxumfang von 58 Feten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie (39 Fälle mit vorzeitigem Blasensprung < 30.SSW, 19 Fälle mit assoziierten Fehlbildungen) in Höhe der AV-Klappen. Die Studie basierte auf bereits veröffentlichten Normkurven (Fong u. Mitarb., 1988). Der Thoraxumfang wurde sowohl in Bezug zum Gestationsalter als auch in Bezug zur Femurlänge gesetzt. Zusätzlich wurde das Verhältnis Thorax-/Abdominalumfang berechnet. Die Sensitivitäten des Tests lagen zwischen 55 % und 80 %, die Spezifitäten zwischen 90 % und 100 %, die Vorhersagewerte für einen positiven Test zwischen 80 % und 100 % und die Vorhersagewerte für einen negativen Test zwischen 87 % und 100 %. Den höchsten prädiktiven Wert zur Diagnose einer Lungenhypoplasie erhielt man für den Quotienten Thoraxumfang/ Femurlänge. Bei Fällen, bei denen

alle drei erhobenen Parameter unter der fünften Perzentile lagen, handelte es sich ausnahmslos um Feten mit pathologisch diagnostizierter Lungenhypoplasie.

Johnson und Mitarb. (1987) bestimmten den Quotienten Thorax-/Abdominaldurchmesser in VKB-Ebene bei 26 Feten, die ein hohes Risiko hatten, eine Lungenhypoplasie zu entwickeln. Bei 16 dieser Feten wurde ein vorzeitiger Blasensprung (> 7 Tage), bei zehn Feten ein Oligo-hydramnion diagnostiziert. Das Verhältnis Thorax-/Abdominaldurchmesser korrelierte mit dem Ausgang der Schwangerschaft. Bei Feten mit gesicherter Lungenhypoplasie wurden signifikant niedrigere Werte gemessen. Die Sensitivität des Tests lag bei 94 %, die Spezifität bei 60 %. Man nahm an, daß dieser Quotient wertvolle Information für das geburtshilfliche Management liefern könnte, wobei jedoch auch die Dauer des Oligohydramnions, das Gestationsalter beim Blasensprung, das Gestationsalter bei Geburt und der absolute Thoraxdurchmesser zu berücksichtigen waren. Die Ergebnisse waren mit Fongs Ergebnissen vergleichbar.

D'Alton und Mitarb. (1992) haben das Verhältnis Thorax-/Abdominalumfang gemessen. Dabei wurden zuerst Normogramme von 120 Feten zwischen der 20. und 40. SSW aufgestellt. Der Quotient Thorax-/Abdominalumfang wurde gegen das Gestationsalter aufgetragen. Als Referenzebene diente die VKB-Ebene. Daraufhin wurden 16 Feten mit vorzeitigem Blasensprung (< 26 .SSW) untersucht. Bei allen Lebendgeburten lag der gemessene Quotient im Normbereich. Von den Fällen mit autopsisch gesicherter Lungenhypoplasie lagen 75 % unterhalb den Normwerten. Da mit dieser Methode keine absolut sichere Diagnose einer Lungenhypoplasie gestellt werden konnte, schlugen die Autoren vor, bei Patienten mit vorzeitigem Blasensprung zusätzlich sowohl die Fruchtwassermenge zu bestimmen als auch Mehrfachmessungen im Laufe der Gravidität durchzuführen. Bei letalen Schwangerschaftsausgängen konnte man in den meisten Fällen eine steile Abnahme des Quotienten Thorax-/Abdominalumfang im Verlauf der Schwangerschaft feststellen.

Maeda und Mitarbeiter (1993) untersuchten 264 Feten zwischen der 17. und 39. SSW in der AV-Klappenebene, um Normogramme für die Lungenfläche zu erstellen.. Zur Berechnung der Lungenfläche wurde die Herzfläche von der Schnittfläche des Thorax abgezogen. Der prädiktive Wert dieser Normogramme wurde durch die Untersuchung von 19 Risikofeten (11 Fälle mit NIHF, 2 Fälle mit polyzystischer Nierenfehlbildung, 2 Fälle mit vorzeitigem Blasensprung, 2 Fälle mit Zwerchfellhernie, 1 Fall mit immunem Hydrops fetalis und 1 Fall mit Trisomie 18) bestimmt. Es ergab sich eine Sensitivität von 75 %, eine Spezifität von 100 % und Vorraussagewerte für einen positiven bzw. negativen Test von 94 % und 100 %.

Bei allen bisher erwähnten Untersuchungen wurde der gesamte Brustumfang gemessen. Im Gegensatz dazu, benutzten Vintzileos und Mitarb. (1989) den knöchernen Thorax als Begrenzung. Fehlermöglichkeiten, die sich durch unterschiedliche Beschaffenheit der Haut oder des Unterhautfettgewebes ergaben, wurden dabei ausgeschlossen. Es wurden sechs verschiedene Parameter zur Vorhersage einer Lungenhypoplasie ausgewertet. Bei der Untersuchung von 181 Feten zwischen der 16. und 40. SSW erstellten sie Normkurven für folgende Parameter in Höhe der AV-Klappen:

- Thoraxumfang (CC)
- Schnittfläche des Thorax (CA)
- Schnittfläche des Thorax minus Herzfläche (CA-HA)
- Thoraxumfang / Abdominalumfang mal 100 $(CC/AC) \times 100$
- Schnittfläche des Thorax / Herzfläche (CA/HA)
- $[(\text{Schnittfläche des Thorax minus Herzfläche}) / \text{Schnittfläche des Thorax}] \times 100$
- $[(CA-HA)/CA] \times 100$

Anschließend wurden 18 Feten mit vorzeitigem Blasensprung (< 1 Woche) untersucht. Da der Blasensprung weniger als eine Woche zurücklag, war die Entwicklung einer Lungenhypoplasie unwahrscheinlich. In der Arbeit wurde gezeigt, daß ein vorzeitiger Blasensprung auch ohne Lungenhypoplasie zur Abnahme des Thoraxumfangs, der Thoraxfläche und zur Abnahme der Differenz (CA-HA) führen kann. Dagegen blieben die ausgewerteten Quotienten innerhalb des Normbereichs. Im letzten Schritt der Untersuchung wurden 13 Feten mit hohem Risiko, eine Lungenhypoplasie zu entwickeln, untersucht (4 Fälle mit Nierenfehlbildungen, 4 Feten mit vorzeitigem Blasensprung < 26. SSW bzw. > 5 Wochen, 5 Fälle mit idiopathischem Oligohydramnion). Bei der Auswertung des komplexen Parameters $[(CA-HA)/CA] \times 100$ erhielt man den höchsten prädiktiven Wert zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 85 %. Insgesamt wurde jedoch die ultrasonographische Diagnose einer Lungenhypoplasie als wenig sensitiv (33 % bis 85 %) und wenig spezifisch (57 % bis 85 %) bewertet.

Castillo und Mitarb. (1987) sowie Hasegawa und Mitarb. (1990) stellten zwei Verfahren zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie vor, die in ihrer Technik von den bisherigen Studien abwichen. Sie haben die Lunge direkt gemessen und diese Meßwerte in Beziehung zu Thoraxmessungen gesetzt. Castillo und Mitarb. (1987) bestimmten das Verhältnis Lungendurchmesser/ halber Durchmesser des Thorax auf Höhe des Lungenhilus bei neun Feten mit

Pleuraerguß. Das Verhältnis lag zwischen 0,44 und 0,77 (Mittelwert 0,60). Bei allen Feten wurde die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie belegt. Sensitivität und Spezifität des Tests lagen somit bei 100 %. In dieser Arbeit wurde das erste Mal neben der Thoraxmessung eine direkte Messung der fetalen Lunge beschrieben.

Auch Hasegawa und Mitarb. (1990) stellten eine Methode vor, mit deren Hilfe sowohl die Lunge als auch der Thorax gemessen wurde. Durch die Untersuchung von 156 Feten zwischen der 16. und 39. SSW in VKB-Ebene wurde ein Normogramm für das Verhältnis bilaterale Lungen-/ Thoraxfläche in Abhängigkeit vom Gestationsalter erstellt. Acht Feten mit Zwerchfellhernie wichen deutlich von diesen Normwerten ab. Die Autoren waren der Ansicht, daß dieses Verfahren bei Feten mit Zwerchfellhernie zuverlässiger sei als die alleinige Messung des Thoraxumfangs, da bei Vorliegen einer Zwerchfellhernie die Lunge direkt durch viszerale Organe komprimiert wurde, ohne den Thorax in seinem Umfang zu beeinträchtigen. Obwohl sowohl Castillo als auch Hasegawa eine Sensitivität des angewandten Tests von 100 % erhielten, muß doch berücksichtigt werden, daß beide Verfahren nur für Feten mit Hydrothorax bzw. Zwerchfellhernie von Nutzen waren.

Roberts und Mitarb. (1990) veröffentlichten erstmals Messungen der Lungenlänge bei Feten mit normalem Schwangerschaftsverlauf und bei Feten mit vorzeitigem Blasensprung. Dabei wurde die Länge der Lunge direkt gemessen, d.h. von der Lungenspitze in Höhe der Clavicula bis zur Zwerchfellkuppel. Es wurden Normogramme für die Lungenlänge und den Thoraxumfang in Höhe der AV-Klappen mit Hilfe von Messungen bei 310 unauffälligen Feten zwischen der 12. und 40. SSW erstellt. Anschließend wurden die gleichen Messungen bei 20 Feten mit vorzeitigem Blasensprung (< 25. SSW, > 1 Woche) erhoben. Von den zwölf Feten mit autoptisch gesicherter Lungenhypoplasie lagen bei der Auswertung der Lungenlänge elf Fälle unterhalb des Normbereichs (Sensitivität 92 %), bei der Auswertung des Thoraxumfangs dagegen nur acht Fälle (Sensitivität 67 %). Daraus wurde gefolgert, daß die Messung der Lungenlänge zuverlässiger zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie sei als die Messung des Thoraxumfangs. Die Aussagekraft könnte durch zusätzliche Bestimmung der Fruchtwassermenge erhöht werden.

In drei weiteren Veröffentlichungen wurden Normkurven für das Wachstum der fetalen Lunge erstellt. Diese Normogramme wurden aber nicht hinsichtlich ihres prädiktiven Werts zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie geprüft. Abu Musa und Mitarb. (1990) bestimmten den rechten, linken und gesamten Lungenumfang in Höhe der VKB-Ebene bei 103 komplikationslosen Schwangerschaften zwischen der 18. und 41. SSW. Für alle drei Parameter ergab sich ein

linearer Zusammenhang im Bezug zum Gestationsalter. Der Quotient Lungen-/Thoraxumfang nahm im Verlauf der Schwangerschaft zu.

1991 erstellten Wilhelm und Mitarb. Normkurven für den Lungendurchmesser bei 223 normalen Graviditäten in der Vierkammerblickebene. Es wurde eine gute Korrelation zwischen dem Lungenwachstum, dem biparietalen Durchmesser, dem mittleren cephalen Durchmesser und dem abdominalen Durchmesser festgestellt.

Auch Merz und Mitarb. (1995) berichteten über Messungen der fetalen Lunge. Bei 610 Feten zwischen der 12. und 40. SSW wurden Messungen des knöchernen Thorax in Höhe der AV-Klappen und Messungen des Lungendurchmessers in der dorsalen Verlängerung der langen Herzachse vorgenommen. Aus Lungenumfang und Thoraxumfang wurde ein Quotient in Abhängigkeit vom Gestationsalter ermittelt. Die Wachstumskurven waren bis zur 28. SSW nahezu linear, danach kam es zu einer Abflachung der Kurven.

Ziel aller direkten Messungen der fetalen Lunge war es, eine Lungenhypoplasie zuverlässiger als mit dem Verfahren der äußeren Thorakometrie zu diagnostizieren. Fehlmessungen, die durch kutane oder subkutane Gewebeunterschiede bzw. durch intrathorakale Raumforderungen verursacht wurden, sollten durch dieses Verfahren ausgeschlossen werden. Bisher gibt es noch keine Studien, die die erstellten Normkurven hinsichtlich ihres prädiktiven Werts zur Vorhersage einer Lungenhypoplasie bewerten.

Harstadt und Mitarb. (1993) verglichen in der Literatur vorgestellte biometrische Verfahren zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie. Dazu untersuchten sie fünf Feten mit vorzeitigem Blasensprung und werteten die Messungen mit Hilfe bereits veröffentlichter Normkurven aus (55, 68, 78). Mit Hilfe der verschiedenen Normogramme konnte für die Feten keine einheitlichen Ergebnisse zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie gefunden werden.

Die vorgestellten Studien haben in ihre Messungen unterschiedliche Parameter und Schnittebenen einbezogen, weshalb noch keine Methode für eine breite Anwendung gefunden werden konnte. Die Zahl der untersuchten Feten mit nachgewiesener Lungenhypoplasie war in allen Studien sehr klein. Die meisten Messungen wurden bei Feten mit Oligohydramnion bzw. vorzeitigem Blasensprung erhoben. Dagegen gibt es wenige Untersuchungen bei den Krankheitsbildern Skelettfehlbildung oder Hydrothorax. Da das Patientenkollektiv meist hoch selektiert war, ist es schwierig, die Ergebnisse zu verallgemeinern (Songster u. Mitarb., 1989). Außerdem gab es in den unterschiedlichen Studien keine einheitliche Definition einer Lungenhypoplasie. Meistens ging man von der pathologisch-anatomischen Diagnose aus. Dabei wurde aber der Grenzwert für den

L/KG-Index, für den eine Lungenhypoplasie als erwiesen galt, unterschiedlich festgelegt. In vier Studien wurden auch Fälle mit klinisch diagnostizierter Lungenhypoplasie berücksichtigt (26, 32, 56, 77).

In unserer Untersuchung wurden 39 Messungen bei Feten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie vorgenommen, wobei alle Messungen vom gleichen Untersucher durchgeführt wurden. Zur Validierung der Methode gelangten nur die 29 Fälle, bei denen sowohl eine pathologisch-anatomische als auch eine sonographische Untersuchung vorlag. In 20 Fällen konnte eine Lungenhypoplasie pathologisch-anatomisch nach den Diagnosekriterien nach Vogel u. Mitarb. (1990) bestätigt werden. Damit ist die vorliegende Studie die größte, in der prospektiv sonographische Messungen mit der autoptischen Diagnose verglichen wurden. Feten mit einer klinischen Diagnose wurden von der vorliegenden Studie ausgeschlossen.

Um Ungenauigkeiten der Messungen, die sich bei dem Verfahren der äußeren Thorakometrie ergeben, zu vermeiden, wurde in dieser Studie die Methode der inneren Thorakometrie angewandt. Die Messungen wurden an der Innenseite der Rippen vorgenommen und blieben von kutanem oder subkutanem Gewebe unbeeinflusst. Bei den Feten mit Hydrothorax wurde die Lunge direkt gemessen. Dadurch wurde das Ergebnis durch intrathorakale Flüssigkeitsansammlungen nicht verfälscht.

In bisherigen Arbeiten wurden Messungen immer nur in einer Schnittebene vorgenommen. Da die Studien untereinander nur bedingt vergleichbar sind, fällt eine Bewertung schwer. Durch Untersuchungen der Lunge auf drei verschiedenen Höhen (Clavicula, Vierkammerblick, Zwerchfell) und durch die Messung der Lungenlänge konnte einerseits die gesamte Lunge erfaßt werden, andererseits ließen sich die verschiedenen Ebenen hinsichtlich ihrer Zuverlässigkeit vergleichen.

In Veröffentlichungen wurden Lungen- bzw. Thoraxmaße zum einen in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter, zum anderen in Abhängigkeit von anderen fetalen Maßen ausgewertet. Beide Möglichkeiten bringen Vor- und Nachteile mit sich. Durch den Vergleich des Lungenwachstum mit anderen fetalen Parametern konnte man eine Fehlbeurteilung bei intrauteriner Wachstumsretardierung ausschließen. Andererseits ist zu berücksichtigen, daß auch das Wachstum der anderen Organe bei den untersuchten Feten oft beeinträchtigt war. Bei Feten mit zystischen Nierenerkrankungen kann der Abdominalumfang vergrößert, bei Feten mit Laparoschisis dagegen verkleinert sein. Das Verhältnis Thorax-/ Abdominalumfang wäre hier ungeeignet. Beim Auftreten von Skelettdysplasien wird z.B. auch das Wachstum des Femurs beeinträchtigt, bei Hydrozephalus sind Messungen des Kopfes, bei Kardiomegalie Messungen des Herzens unzuverlässig. Da im untersuchten Patientenkollektiv viele Feten mit multiplen

Fehlbildungen enthalten waren, erschien es sinnvoll, die Lungenmaße in Abhängigkeit vom Gestationsalter auszuwerten.

Im Gegensatz zu den meisten Studien, in denen der gesamte Thoraxumfang betrachtet wurde, wurden in der vorliegenden Studie der anterior-posteriore und der seitliche Durchmesser getrennt ausgewertet.

Trotz Berücksichtigung aller genannten Faktoren ergaben sich in dieser Arbeit im Vergleich zur Literatur relativ niedrige prädiktive Werte zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie. Es ist dabei zu bedenken, daß 83 % der Messungen vor der 24. SSW durchgeführt wurden. Auch die pathologisch-anatomische Diagnose einer Lungenhypoplasie ist vor der 24. SSW schwer zu stellen.

Bei der Auswertung des anterior-posterioren Durchmesser in der Zwerchfellebene lag die Sensitivität des Tests zur Vorhersage einer fetalen Lungenhypoplasie bei 47 %, die Spezifität bei 63 %, die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test bei 73 % und 36 %. Bei der Untersuchung des seitlichen Durchmessers in Zwerchfellebene ergab sich ein enttäuschendes Ergebnis. Die Sensitivität des Tests lag bei 28 %. Für Spezifität und Vorhersagewerte ergaben sich mit 63 %, 63 % bzw. 28 % ähnliche Werte. Im Vergleich zur Literatur erhielt man für die Messungen in der Zwerchfellebene niedrige prädiktive Werte zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie.

Messungen in der Vierkammerblickebene haben gegenüber den Untersuchungen in der Zwerchfellebene den Vorteil, daß die Vierkammerblickebene bei jeder Routineultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft zur Beurteilung des fetalen Herzens eingestellt wird.. Messungen in der Vierkammerblickebene erlangen in der Praxis wahrscheinlich die größte Bedeutung (Huber, Heling u. Mitarb., 1996). Bei der Auswertung des anterior-posterioren Durchmesser erhielt man eine Sensitivität von 61 %, eine Spezifität von 75 % und Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test von 85 % und 46 %. Bei der Untersuchung des seitlichen Durchmessers lag die Sensitivität bei 44 %, die Spezifität bei 50 % und die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test bei 67 % und 29 %.

Im Gegensatz zur VKB-Ebene war die Claviculaebene als Referenzebene zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie ungeeignet. Vor allem die Messungen des anterior-posterioren Durchmessers brachten keine Hilfestellung zur Diagnose eines Minderwuchses der Lunge. Die Sensitivität lag bei 13 %, die Spezifität bei 78 %, die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test bei 50 % und 33 %. Im seitlichen Durchmesser war der prädiktive Wert zur Vorhersage einer fetalen Lungenhypoplasie größer. Für die Sensitivität des Tests erhielt man

einen Wert von 42 %, für die Spezifität 55 % und für die Vorhersagewerte für einen positiven bzw. negativen Test 67 % bzw. 31 %. Trotzdem konnten Messungen der Lungendurchmesser in der Claviculaebene keine Information über das Vorliegen einer fetalen Lungenhypoplasie liefern. Untersuchungen in dieser Ebene könnten eventuell bei einer biometrischen Volumenbestimmung der fetalen Lunge Bedeutung erlangen.

Im Gegensatz zu Roberts und Mitarb. (1990), die die Lungenlänge als guten Prädiktor zur Diagnose einer Lungenhypoplasie bezeichneten, war die Messung der Lungenlänge in dieser Untersuchung nicht aussagekräftig. Mit einer Sensitivität von 24 %, einer Spezifität von 86 % und Vorhersagewerten für einen positiven bzw. negativen Test von 80 % und 32 % war die Auswertung enttäuschend. Die Frage, inwieweit dieses Ergebnis auf Meßfehler zurückzuführen war, bleibt offen.

Im zweiten Teil der Studie, in dem die Feten einzelnen Krankheitsbildern zugeordnet wurden, wurde eine individuelle Betrachtung der Ergebnisse ermöglicht. Wie oben schon erwähnt, wurde die Auswertung aufgrund der größeren Praktikabilität nur in der Vierkammerblickebene durchgeführt. Bei den Krankheitsbildern vorzeitiger Blasensprung, Hydrothorax und Skelettfehlbildungen war der prädiktive Wert des Tests mit Sensitivitäten zwischen 60 % und 100 % zufriedenstellend und mit den bisher veröffentlichten Werten in der Literatur vergleichbar. Bei einigen Feten lag nur einer der beiden Durchmesser, der anterior-posteriore oder der seitliche Durchmesser, unterhalb den Normwerten. Hierbei wurde deutlich, daß es von großer Bedeutung ist, beide Werte nebeneinander zu erheben. Nur so konnte die Ausdehnung der Lunge zuverlässig beurteilt werden. In der Gruppe Nierenfehlbildungen ergab sich ein unbefriedigendes Ergebnis (Sensitivität von 27 %), für das keine hinreichende Erklärung gefunden werden konnte. Bei acht von elf Feten mit nachgewiesener Lungenhypoplasie wurden falsch negative Messungen vorgenommen. Gerade die Messungen in der Gruppe Nierenfehlbildungen beeinflussten die Gesamtauswertung negativ. Der Fetus mit Laparoschisis, bei dem pathologisch-anatomisch eine Lungenhypoplasie nachgewiesen wurde, wurde auch im Ultraschall korrekt diagnostiziert.

Eine Lungenhypoplasie kann bis heute endgültig nur durch die pathologisch-anatomische Diagnose gesichert werden. Dabei spielt sowohl das Lungengewicht als auch der histologische Befund eine entscheidende Rolle. Bei dem Versuch einer pränatalen Diagnose ergeben sich somit immer Schwierigkeiten, da nicht alle Kennzeichen einer Lungenhypoplasie, wie z.B. DNA-Gehalt im Zellkern des Lungengewebes, Anzahl und Oberfläche der Alveolen (23, 70), berücksichtigt werden können.

Mit der vorgestellten, sonographischen Methode wurde ein einfaches, gut reproduzierbares, nicht invasives und schnell durchzuführendes Verfahren entwickelt, das fetale Lungenwachstum zu beurteilen. Eine zuverlässige Vorhersage einer fetalen Lungenhypoplasie ist mit dieser Methode jedoch nicht möglich.

6 Zusammenfassung

Bei ca. 10 bis 20 % aller Totgeburten wird autoptisch eine Lungenhypoplasie diagnostiziert. Nierenfehlbildungen, vorzeitiger Blasensprung, Hydrops fetalis und Skelettfehlbildungen sind häufige Ursachen eines Minderwuchses der Lunge, der immer mit einer schlechten Prognose einhergeht. Bis heute gibt es jedoch kein zuverlässiges Verfahren zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie, die das geburtshilfliche Management erheblich erleichtern könnte (5, 7, 10, 15, 42, 77). Bei Totgeburten wird eine Lungenhypoplasie pathologisch-anatomisch durch einen verminderten L/KG-Index und einen verringerten RAC-Wert belegt.

Ziel dieser Studie war es, ein sonographisches Verfahren zu validieren, mit dem man eine fetale Lungenhypoplasie schon während der Schwangerschaft diagnostizieren könnte.

Die Untersuchung basierte auf gestationsaltersabhängigen Referenzwerten für verschiedene Biometrieparameter, die das fetale Lungenwachstum gut erfassen. Die aufgestellten Normkurven wurden hinsichtlich ihres prädiktiven Werts zur Vorhersage einer Lungenhypoplasie geprüft. Dazu wurden Messungen bei 39 Feten mit einem hohem Risiko zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie zwischen der 17. und 30. SSW vorgenommen. Zur Auswertung gelangten nur die 29 Fälle, bei denen der Verdacht einer Lungenhypoplasie pathologisch-anatomisch belegt oder widerlegt wurde. Die Patienten wurden vier verschiedenen Krankheitsbildern zugeordnet: Vorzeitiger Blasensprung, Hydrothorax, Nierenfehlbildungen und Skelettfehlbildungen. Es wurden jeweils der anterior-posteriore und der seitliche Durchmesser in Höhe des Zwerchfells, des Vierkammerblicks und der Clavicula sowie die Lungenlänge gemessen.

Untersuchungen in der Vierkammerblickebene hatten mit einer Sensitivität von 61 % und einer Spezifität von 75 % die höchsten prädiktiven Werte zur Vorhersage einer fetalen Lungenhypoplasie. Die Untersuchung in der VKB-Ebene hat den Vorteil, daß die Einstellung dieser Ebene bei jeder Routineultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft durchgeführt wird und so in der Praxis am ehesten zur Anwendung kommt. Im Vergleich zur Literatur ist unser Verfahren auch in der Vierkammerblickebene zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie relativ unzuverlässig.

Messungen in der Clavicula- und der Zwerchfellebene und Messungen der Lungenlänge waren in dieser Untersuchung zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie ungeeignet. Mit Sensitivitäten zwischen 13 % und 47 % stellten sie keine Hilfestellung zur Vorhersage eines Minderwuchses der fetalen Lunge dar.

Die Aufschlüsselung der Feten in einzelne Krankheitsbilder erbrachte weitere Informationen. Dabei wurden nur die Messungen in der VKB-Ebene ausgewertet. Bei den Feten mit vorzeitigem Blasensprung, Hydrothorax und Skelettfehlbildungen lagen die Sensitivitäten zwischen 60 % und 100 % und waren mit den Ergebnissen aus der Literatur vergleichbar. Bei der Auswertung wurde deutlich, daß es von großer Bedeutung ist, sowohl den anterior-posterioren als auch den seitlichen Durchmesser zu messen, da nur so zuverlässig die Ausdehnung der Lunge zu erfassen ist. Bei den Feten mit Nierenfehlbildungen waren die Ergebnisse mit Sensitivitäten von 27 % enttäuschend, wofür keine Ursachen gefunden werden konnten. Die Auswertung dieses Krankheitsbildes hatte negativen Einfluß auf das Gesamtergebnis.

Insgesamt kann das biometrische Verfahren als einfache, gut reproduzierbare, nicht invasive und schnell durchzuführende Möglichkeit zur Untersuchung der fetalen Lunge bezeichnet werden. Es kann wichtige Hinweise geben, eine Lungenhypoplasie schon pränatal zu diagnostizieren. Eine sichere Einschätzung ist jedoch nicht möglich. Neben der Lungenbiometrie könnten evtl. auch Messungen der fetalen Atembewegungen (13,64), Messungen der Fruchtwassermenge (20, 39, 63) und dopplersonographische Darstellung der Lungengefäße (Chaoui u. Mitarb., 1997) zur Diagnose beitragen. Letztendlich bleibt eine Lungenhypoplasie eine pathologisch-anatomische Diagnose, die nur durch Autopsie gesichert werden kann. Inwiefern hier neue Aspekte in die Diagnosestellung einbezogen werden können, bleibt zukünftigen Untersuchungen vorbehalten.

7 Anhang

7.1 Literaturverzeichnis

1. Abu Musa A., Hata T.: Ultrasonic measurement of fetal lung, *Gyn. Obstetric. Invest.* 30 (1990), 139-142
2. Adzick N.S., Harrison M.R., Glick P.L., Nakayama D.K., Manning F.A., de Lorimier A.A.: Diaphragmatic hernia in the fetus, prenatal diagnosis and outcome in 94 cases, *J. Ped. Surg.*, Vol. 20, (1985), 357-361
3. Adzick N.S.: Fetal thoracic lesions, *Sem. Pediatr. Surg.*, Vol. 2, No. 2, (1993), 103-108
4. Adzick N.S., Harrison M.R.: Management of fetuses with cystic adenomatoid malformation, *World J. Surgery*, 17, (1993), 342-349
5. Alfonso L.F., Vilanova J., Aldazabal P., Lopez de Torre B., Tovar J.A.: Lung growth and maturation in the rat model of experimentally induced congenital diaphragmatic hernia, *Eur. J. Ped. Surg.*, 3, (1993), 6-11
6. Askenasi S.S., Perlman M.: Pulmonary hypoplasia: Lung weight and radial alveolar count as a criteria of diagnosis, *Arch. Dis. Child.*, 54, (1979) 614-618
7. Ayida G.A., Soothill P.W., Rodeck C.H.: Survival in non-immune hydrops fetalis without malformation or chromosomal abnormalities after invasive treatment, *Fetal Diagn. Ther.* 10, (1995), 101-105
8. Bailey P.V., Tracy T., Connors R.H., de Mello D., Lewis E., Weber T.R.: Congenital bronchopulmonary malformations, *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery*, 99, (1990), 597-603
9. Bain A.O., Smith I. I., Gauld I.K.: Newborn after prolonged leakage of liquor amnii, *Br. Med. J.*, 2, (1964), 598-599
10. Becker R., Arabin D., Novak A., Entezani M., Weitzel H.K.: Successful treatment of primary fetal hydrothorax by long-time-drainage from week 23, *Prenatal Diagn. Ther.*, 8, (1993), 331-337
11. Bhutani V.K., Abbasi S., Weiner S.: Neonatal pulmonary manifestations due to prolonged amniotic leak, *Am. J. Perinatology*, Vol. 3, No. 3, (1986), 225-230
12. Blanc W.A., Apperson J.W., Mc Nally J.: Pathology of the newborn and the placenta in oligohydramnios, *Bull Sloane Hosp Women*, 8, (1962), 57-64
13. Blott M., Greenough A., Nicolaides K.H., Moscoso G., Gibb D., Campell S.: Fetal breathing movements as predictors of favourable pregnancy outcome after oligohydramnion due to membrane rupture in the second trimester, *Lancet* 1, (1987), 129-131
14. Brus F., Nikkels P.G.J., van Loon, Okken A.: Non-immune hydrops fetalis and bilateral pulmonary hypoplasia in a newborn infant with extralobar pulmonary sequestration, *Acta Paediatr.*, 82, (1993), 416-418
15. Butler M.W., Stolar L.J.H., Altmann P.: Contemporary management of congenital diaphragmatic hernia, *World J. Surgery*, 17, (1993), 350-355
16. Callan N.A., Colmorgen G.H.C., Weiner S.: Lung hypoplasia and prolonged ruptured membrane: A case report with implications for prenatal ultrasonic diagnosis, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 151, No. 6, (1985), 756-757
17. Castillo R.A., Devoe L.D., Falls G.: Pleural effusions and pulmonary hypoplasia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 157, (1987), 1252-1255

18. Chaoui R., Taddei F., Bast C., Lenz F., Kalache K., Hartung J., Bollmann R.:
Sonographische Untersuchung des fetalen Lungenkreislaufs, *Der Gynäkologe*, 30,
(1997), 230-239
19. Chitkara U., Rosenberg J., Chervenak F.A., Berkowitz G.S., Levine R., Fagerstrom
M., Walker B., Berkowitz B.L.: Prenatal sonographic assessment of the fetal Thorax.
Normal values, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156, (1987), 1069-1074
20. D'Alton M., Mercer B., Riddick E., Dudley D.: Serial thoracic versus abdominal
circumference ratios for the prediction of pulmonary hypoplasia in premature rupture
of the membranes remote from term, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166, (1992), 658-663
21. de Lorimier A.A., Tierney A.A. Parker H.R.: Hypoplastic lungs in fetal lambs with
surgically produced congenital diaphragmatic hernia, *Surgery*, 62, (1967), 12-17
22. De Vore G.R., Horenstein J., Platt L.D.: Assessment of cardiothoracic disproportion -
A new technique for the diagnosis of thoracic hypoplasia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*,
155, (1986), 1066-1071
23. di Fiore W., Wilson J.M.: Lung development, *Sem. Pediatr. Surg.*, Vol. 3, (1994),
221-231
24. di Fiore J.W., Fanza D.O., Slavin R.: Experimental fetal tracheal ligation reverses
the structural and physiological effects of pulmonary hypoplasia in congenital
diaphragmatic hernia, *J. Ped. Surg.*, 29, (1994), 248-257
25. Etches P.C., Tierney A.J., Demiaczak N.N.: Successful outcome in a case of cystic
adenomatoid malformation of the lung complicated by fetal hydrops, using
extracorporeal membranes oxygenation, *Fetal Diagn. Ther.*, 9, (1994), 88-91
26. Fong K., Ohlsson A., Zalev A.: Fetal thoracic circumference: A prospective cross-
sectional study with real-time ultrasound, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158, (1988), 1154-
1560
27. Fossa S., Esposito V.: Fetal pulmonary hypoplasia, *J. Perinatal. Med.*, 22, *Suppl. 1*,
(1994), 125-130
28. Gluck L., Kulovich M.: Lecithin / Sphingomyelin ratios in amniotic fluid in normal and
abnormal pregnancy, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 115, (1973), 539-546
29. Hansmann M., Voigt V.: Ultrasonic fetal thoracometry: an additional parameter for
determining fetal growth, 2nd Congress on Ultrasonics in Medicine Rotterdam 1973
30. von Harnack, *Kinderheilkunde*, Springer Verlag, 9. Auflage, (1994), 61-72
31. Harstadt T.W., Twickler D.M., Leveno K.J., Brown C.E.L.: Antepartum prediction of
pulmonary hypoplasia: an elusive goal?, *Am. J. Perinat.*, Vol. 10, No. 1, (1993), 8-11
32. Hasegawa T., Kamata S., Imura K.: Use of lung-thorax-transverse area ratio in the
antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia, *J. Clin.
Ultrasound*, 18, (1990), 705-709
33. Heling K.-S.: Die sonographische Biometrie der fetalen Lunge - Meßebenen und
Referenzwerte, *Zentralblatt Gynäkologie*, 119, (1997), 625-632
34. Heydanus R., Stewart A., Wladimiroff J.W., Los F.J.: Prenatal diagnosis of congenital
cystic adenomatoid lung malformation: a report of seven cases; *Prenatal Diagnosis*,
Vol. 13, (1993), 65-71
35. Higuchi M., Kato T., Yoshino H., Matsuda K., Gotoh K., Hirano H., Koyana K., Maki
M.: The influence of experimentally produced oligohydramnios on lung growth and
pulmonary surfactant content in fetal rabbits, *J. Dev. Physiol.*, 16, (1991), 223-227

36. Hislop A., Fairweather D.V., Blackwell R.J., Howard S.: The effects of amniocentesis and drainage of amniotic fluid on lung development
37. Hofbauer H., Arabin B., Pachaly J.: Über die sonographische Messung multipler fetaler Körperparameter, *Ultraschall* 1, (1980), 84-100
38. Huber K., Heling K.S., Chaoui R., Bollmann R., Prenatal diagnosis of lung hypoplasia, 7 th European Students' Conference of the Charité, 1996
39. Johnson A., Callan N.A., Bhutani V.K., Colmorgen G.H.C., Weiner S., Bolognese R.J.: Ultrasonic ratio of fetal thoracic to abdominal circumference: An association with fetal pulmonary hypoplasia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 157, (1987), 764-769
40. Kugener H., Hansmann M.: Zur Topographie einer Referenzebene für die Ultraschallthorakometrie, *Z. Geburtsh. Perinat.*, 180, (1976), 313-318
41. Kuller J.A., Laifer S.A., Tagge E.P.: Diminution in size of a fetal intrathoracic mass: Caution against aggressive in utero management, *Am. J. Perinatol.*, 9, (1992), 223-224
42. Longaker M.T., Laberge J.M., Danserean J., Langer J.C., Cromblehome T.M., Callan P.W., Golbus M.S., Harrison M.R.: Primary fetal hydrothorax: Natural history and management, *J. Ped. Surg.*, Vol. 24 No. 6, (1989), 573-576
43. Macchiella D., Merz E.: Pränatale Diagnose der adenomatoiden Lungendysplasie Typ II, *Geburtsh. u. Frauenheilk.*, 50, (1990), 495-498
44. Maeda H., Nagata H., Tsukimori K., Satoh S., Kayanagi T., Nakato H.: Prenatal evaluation and obstetrical management of fetuses at risk of developing lung hypoplasia, *J. Perinat. Med.*, 21, (1993), 355-360
45. May D.A., Barth A., Yeager S., Nussbaum-Blask A., Bulas D.I.: Perinatal and postnatal chest sonography, *Radiol. Clin. North America*, Vol. 31, No. 3, (1993), 499-513
46. Mercer L.J., Brown L.G., Petres R.E., Messer R.H.: A survey of pregnancies complicated by decreased amniotic fluid, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 67, (1986), 840-842
47. Merki-Feld G.S., Passweg D., Stoll W.: Früher vorzeitiger Blasensprung und Risiko einer Lungenhypoplasie beim Feten, *Geburtsh. u. Frauenh.*, 52, (1992), 778-779
48. Merz E., Wellek S.: Sonographische Normkurven des fetalen knöchernen Thorax und der fetalen Lunge, *Geburtsh. u. Frauenh.*, 55, (1995), 77-82
49. Moessinger A.C., Bassi G.A., Balantyne G., Collins M.H., James C.S., Blanc W.A.: Experimental production of pulmonary hypoplasia following amniocentesis and oligohydramnios, *Early Hum. Dev.*, 8, (1983), 343-350
50. Moessinger A.C., Fewell J.E., Stark R.I., Collins M.H., Daniel S.S., Singh M., Blanc W.A., Kleinermann J., James L.S.: Lung hypoplasia and breathing movements following oligohydramnios in fetal lambs, in: Jones C., Nathanielsz P. (eds): *The physiological development of the fetus and newborn*, Academic Press. London, (1985), 293-298
51. Moessinger A.C., Collins M.H., Blanc W.A., Rey H.R., James L.S.: Oligohydramnios-induced lung hypoplasia: The influence of timing and duration in gestation, *Pediatr. Res.*, 20, (1986), 951-954
52. Moessinger A.C., Higgins A., Fox H.E., Rey H.R.: Fetal breathing movements are a not reliable predictor of continued lung development in pregnancies complicated by oligohydramnion, *Lancet* 1, (1987), 1297-1300

53. Nakayama D.K., Glick P.L., Harrison M.R., Villa R.L., Neall R.: Experimental pulmonary hypoplasia due to oligohydramnios and its reversal by relieving thoracic compression, *J. Ped. Surg.*, 18, (1983), 347-353
54. Nimrod C., Varela-Gittings F., Machin G., Campell D., Wesenberg R.: The effect of prolonged membrane rupture on fetal development, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 148, No. 5, (1984), 540-543
55. Nimrod C., Davies D., Iwanicki S., Harder J., Persaud D., Nicholson S.: Ultrasound prediction of pulmonary hypoplasia, *Obstet. Gynecol.*, 68, (1986), 495-498
56. Nimrod C., Nicholson S., Davis D.: Pulmonary hypoplasia testing in clinical obstetrics, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 158, (1988), 277-280
57. Nuchtern J.G., Harberg F.J.: Congenital lung cysts, *Sem. Pediatr. Surg.*, Vol. 3, No. 4, (1994), 233-243
58. Ohlsson A., Fong K., Rose T., Hannah M., Black D., Heyman Z., Gonen R.: Prenatal ultrasonic prediction of autopsy-proven pulmonary hypoplasia, *Am. J. Perinat.*, Vol. 9, No. 5/6, (1992), 334-337
59. Page D.V., Stocker J.T.: Anomalies associated with pulmonary hypoplasia, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 125, (1982), 216-221
60. Passweg D., Bürki N., Merki S.: Die Lungenhypoplasie als Komplikation beim prolongierten, vorzeitigen Blasensprung vor der 24. Schwangerschaftswoche, *Gynäkol. Geburtsh. Rundschau*, 32, (1992), 222-224
61. Pinson C.W., Harrison M.W., Thornburg K.L., Campell J.R.: Importance of fetal fluid imbalance in congenital cystic adenomatoid malformation of the lung, *Am. J. Surgery*, Vol. 163, (1992), 510-513
62. Potter E.C.: Bilateral renal agenesis, *J. Pediatr.*, 29, (1946), 68
63. Roberts A.B., Mitchell J.M.: Direct ultrasonic measurement of fetal lung length in normal pregnancies complicated by prolonged rupture of membranes, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 163, (1990), 1560-1566
64. Roberts A.B., Mitchell J.M.: Pulmonary hypoplasia and fetal breathing in premature rupture of membranes, *Early Hum. Dev.*, 41, (1995), 27-37
65. Schlensker K.H.: Eine Ultraschallmethodik zur Thorakometrie beim Feten, *Geburtsh. u. Frauenh.*, 33, (1973), 440-446
66. Sherer D.M., Abramowicz J.S., Metlay L.A., Roberts M., Woods J.R.: Non-immune fetal hydrops caused by bilateral type III congenital cystic adenomatoid malformation of the lung at 17 weeks gestation, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 167, (1992), 503-505
67. Sherer D.M., Abramowicz J.S., Woods J.R.: Can prenatal ultrasound predict pulmonary hypoplasia, *J. Diagn. Med. Sonography*, 9, (1993), 68-72
68. Songster G.S., Gray D.L.: Prenatal prediction of lethal pulmonary hypoplasia using ultrasonic chest circumference, *Obstet. Gynecol.*, 73, (1989), 261-266
69. Taguchi M., Shimizu K., Ozaki Y., Kubota T., Aso T.: Prenatal diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung, *Fetal Diagn. Ther.*, 8, (1993), 114-118
70. Tammling G.J., Quemjer P.H.: Physiologie der Atmung, Bd. I Thomae, Frankfurt/Main, 2. Auflage, (1984)
71. Tenbrinck R., Tibboel D., Gaillard J.C.J., Kluth D., Bos A.P., Lachmann B., Molenaar J.C.: Experimentally induced diaphragmatic hernia in rats, *J. Ped. Surg.*, Vol. 25, No. 4, (1990), 426-429

72. Thibeault D.W., Beatty E.C., Hall R.T., Bowen S.K., O'Neill D.H.: Neonatal hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios, *J. Pediatr.*, 107, (1985), 273-277
73. Thorpe-Beeston, Nicolaides K.H.: Cystic adenomatoid malformation of the lung: Prenatal diagnosis and outcome, *Prenatal Diagnosis*, Vol. 14, (1994), 677-688
74. Thurlbeck W.M.: Lung growth, in: *Pathology of the lung*, Thieme, Medical publishers, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, (1988), 1-10
75. Thomas I.T., Smith D.W.: Oligohydramnios cause nonrenal features of Potter's syndrome, including pulmonary hypoplasia, *J. Pediatr.*, 84, (1974), 811-845
76. Thompson H.E., Makowski E.C.: Estimation of birth weight and gestational age, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 92, (1965), 44
77. Thompson P.J., Greenough A., Brooker R., Nicolaides K.H., Gamsu H.R.: Antenatal diagnosis and outcome in hydrops fetalis, *J. Perinat. Med.*, 21, (1993), 63-67
78. Vintzileos A.M., Campbell W.A.: Comparison of six different ultrasonic methods for predicting lethal fetal pulmonary hypoplasia, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 161, (1989), 606-612
79. Vogel M.: Oligohydramnie und pulmonale Hypoplasie, in: *Perinatale Medizin*, 14. Deutscher Kongreß für perinatale Medizin, Berlin 89, Band XIII, Dudenhausen J.W., Saling E., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1990)
80. Wigglesworth J.S., Desai R., Aber V.: Effects on lung growth of cervical cord section in the rabbit fetus, *Early Hum. Dev.*, 3, (1979), 51
81. Wilhelm C., Prömpeler H.: Sonographische Biometrie fetaler Organe, *Z. Geburtsh. Perinat.*, 195, (1991), 123-130
82. Wilson J.M., di Fiore J.W., Peters C.A.: Experimental fetal tracheal ligation prevents the pulmonary hypoplasia associated with fetal nephrectomy: Possible application for congenital diaphragmatic hernia, *J. Ped. Surg.*, 29, (1994), 248-257
83. Wolff F., Schaefer R.: Oligohydramnion - Perinatale Komplikationen und Erkrankungen bei Mutter und Kind, *Geburtsh. u. Frauenh.*, 54, (1994), 139-143

7.2. Thesen zur Dissertation

1. Die Lungenhypoplasie ist mit 10-20 % eine der häufigsten Ursachen für die perinatale Mortalität. Mögliche Ursachen einer Lungenhypoplasie sind vorzeitiger Blasensprung, Hydrothorax, Nierenfehlbildungen und Skelettfehlbildungen.
2. Die Diagnose einer Lungenhypoplasie als Minderwuchs der Lunge bei normaler Organanlage wird pathologisch-anatomisch durch einen verringerten L/KG-Index und RAC-Wert gestellt.
3. Die Größe der fetalen Lunge kann sonographisch gemessen werden.
4. In einer Gruppe von Feten mit einem hohen Risiko zur Entwicklung einer Lungenhypoplasie wurde die pathologisch-anatomische mit der sonographischen Diagnose verglichen und so die Sensitivität, die Spezifität, der positive und der negative Vorhersagewert des sonographischen Verfahrens bestimmt.
5. Bei Messungen in der Vierkammerblickebene konnten ca. 60 % der Feten mit autoptisch nachgewiesener Lungenhypoplasie mit Hilfe der biometrischen Methode pränatal diagnostiziert werden. Die Einstellung der Vierkammerblickebene gehört zur Routineultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft.
6. Die Messungen in der Clavicula- und Zwerchfellebene mit Sensitivitäten zwischen 13 % und 47 % und die Messung der Lungenlänge mit einer Sensitivität von 24 % waren zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie nicht geeignet.
7. Bei der Analyse der einzelnen Krankheitsbilder lagen die Werte für die Sensitivitäten in der Vierkammerblickebene bei den Feten mit vorzeitigem Blasensprung, Hydrothorax und Skelettfehlbildungen zwischen 60 % und 100 %.
8. Die sonographische Biometrie der fetalen Lunge eignet sich nicht als Screeningmethode zur pränatalen Diagnose einer Lungenhypoplasie. Die Anwendung in einem Hochrisikokollektiv zur Risikoabschätzung ist durchaus sinnvoll.

7.3. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. R. Bollmann, dem Leiter der Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie des Universitätsklinikum Charité für die Vergabe meines Dissertationsthemas bedanken. Er ermöglichte mir, die Einrichtungen seiner Abteilung zu nutzen, und hatte stets ein freundliches Wort für mich.

Genauso bin ich Herrn PD Dr. med. R. Chaoui zu großem Dank verpflichtet, der meine Entwürfe kritisch begutachtete und mir entscheidende Tips zur Ausarbeitung des Themas gab.

Mein Dank gilt weiterhin meinem Betreuer Dr. med. K.-S. Heling, durch dessen Forschungsergebnisse und Unterstützung diese Arbeit erst möglich wurde.

Außerdem möchte ich allen Assistenzärzten, Schwestern und Hebammen der Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie sowie der Sekretärin Frau Magerstädt danken, die mir bei aufkommenden Fragen hilfreich zur Seite standen. Auch bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Tennstedt und der Sekretärin Frau Theunert des Instituts für Pathologie, die sich große Mühe gaben, mir Autopsiebefunde zukommen zu lassen. Frau Dr. Kuchler vom Institut für Biomathematik danke ich für die Zeit und den Aufwand, den sie aufbrachte, um mir bei der statistische Auswertungen meiner Arbeit zu helfen. Ich danke den Mitarbeitern der Bibliotheken der Universitätskliniken Charité, Virchow und Benjamin- Franklin für ihre Mühen und ihre Geduld, die sie mir gegenüber aufbrachten.

Meinen Eltern danke ich für das Verständnis und die finanzielle Unterstützung, ohne die die Anfertigung dieser Arbeit sehr viel schwieriger gewesen wäre. Zuletzt danke ich meinen Lehrern an Schule und Universität, die die Grundlagen für die Anfertigung dieser Arbeit legten, und allen nicht namentlich genannten Helfern, die mich entweder aktiv oder passiv unterstützten.

7.4. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig angefertigt und nur die aufgeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Berlin, den 12.03.1998

7.5. Lebenslauf

Persönliche Daten:	Name:	Kathrina Brigitte Huber
	geboren am	14. 07. 1971
	Familienstand:	ledig
	Nationalität:	deutsch
	Konfession:	römisch-katholisch
Schul Ausbildung:	09/ 1977 - 07/ 1981	Grundschule Waldkirchen
	09/ 1981 - 07/ 1990	Johannes-Gutenberg-Gymnasium, Waldkirchen, Allgemeine Hochschulreife
Studium:	10/ 1991 - 05/ 1998	Humanmedizinisches Studium an der FU bzw. HU Berlin
	09. 09. 1993	ärztliche Vorprüfung
	16. 09. 1994	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	10/ 1994 - 03/ 1995	Urlaubssemester
	21. 03. 1997	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	04/ 1997 - 03/ 1998	Praktisches Jahr an der HU Berlin bzw. University of Pretoria/ RSA
	04/ 1997 - 08/ 1997	Fachgebiet Chirurgie, DRK Krankenhaus Westend, Berlin
	08/ 1997 - 11/ 1997	Fachgebiet Innere Medizin, Kalafong Hospital, Pretoria
	12/ 1997 - 03/ 1998	Fachgebiet Gynäkologie, Virchow- Klinikum, Berlin
	09/ 1990 - 07/ 1991	Hilfstätigkeit in Overbrook School for the Blind, Philadelphia, USA
	11/ 1994 - 12/ 1994	Famulatur im Fachgebiet Family Practice, Waterloo, USA
Auslandsaufenthalte:	08/ 1997 - 11/ 1997	Praktisches Jahr im Fachgebiet Innere Medizin in Pretoria, RSA

Berlin, den 12.03.1998